

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Katalitikus hidrogénezés frusztrált Lewis sav-bázis párokkal

Erős Gábor



ELTE TTK Kémia Doktori Iskola

Iskolavezető: Dr. Inzelt György

Szintetikus kémia, anyagtudomány,
biomolekuláris kémia program

Programvezető:

Dr. Perczel András

Magyar Tudományos Akadémia



Kémiai Kutatóközpont
Biomolekuláris Kémiai Intézet

Témavezető:

Dr. Soós Tibor

osztályvezető

Szintetikus Szerveskémiai Osztály

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	1
Köszönetnyilvánítás	3
Rövidítésjegyzék	4
1. Bevezetés	5
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1 Sav-bázis fogalmak fejlődése	6
2.2 Adduktot nem képző Lewis sav-bázis párok	8
2.3 Hidrogénaktiválás: a p-mező elemeitől a frusztrált Lewis sav-bázis párokig	11
2.4 Fémmentes katalitikus hidrogénezés	17
2.5 Frusztrált Lewis párok reaktivitása	21
2.6 Frusztrált Lewis párok komponensei	22
3. Célkitűzések	27
4. Eredményeink	28
4.1 A méretkizárás elvének felhasználásával tervezett frusztrált Lewis párok kémiaja	28
4.1.1 A Lewis sav komponens tervezése és előállítása	28
4.1.2 A MesB(C ₆ F ₅) ₂ (94)-nal katalitikusan aktív frusztrált párt alkotó Lewis bázis keresése	30
4.1.3 A szterikusan finomhangolt frusztrált Lewis párok szelektivitásának és funkciós csoport-toleranciájának vizsgálata	34
4.2 Kinolinszármazékok heteroaromás gyűrűjének katalitikus, fémmentes redukciója	36
4.2.1 A „méretkizárás elve” alapján tervezett FLP-kal redukálható szubsztrátkör kiterjesztése	36
4.2.2 A kinolinszármazékok redukciójának funkciós csoport-tolerancia vizsgálata	40
4.2.3 (rac)-Cuspareine (114) egyszerű szintézise	42
4.2.4 Kinolin (106a), tetrahydrokinolin (107a) és az 5, 94 és 112 boránok között kialakuló kölcsönhatások vizsgálata NMR spektroszkópia és elméleti kémiai számítások segítségével	42
4.2.5 Kinolinok fémmentes katalitikus redukciójának vizsgálata elméleti kémiai számítások segítségével	46
4.2.6 Kinolinok fémmentes katalitikus redukciójának vizsgálata izotópjelzés segítségével	49
5. Összefoglalás	53
6. Abstract	54
7. Kísérleti rész	55
7.1 A kísérletek során alkalmazott eszközök, műszerek és anyagok	55
7.2 A leírt vegyületek előállítása, jellemzése, illetve az elvégzett kísérletek részletes leírása	56
7.2.1 A MesB(C ₆ F ₅) ₂ (94) módosított szintézise	56

7.2.2 Lewis bázisok (73, 102-109) és a 94 Lewis sav kölcsönhatásának vizsgálata ^1H , ^{19}F , ^{10}B NMR spektroszkópia segítségével	57
7.2.3 Lewis párok katalitikus aktivitásának vizsgálata	57
7.2.4 A hidrogénhasítás <i>in situ</i> vizsgálata	58
7.2.5 Szubsztrátok előállítása FLP hidrogénezéshez	58
7.2.6 Általános leirat fémmentes redukciók FLP rendszerrel (94 és 108 vagy 109) történő katalizálására	60
7.2.7 <i>L</i> -karvon redukciója FLP pár segítségével	62
7.2.8 A $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_4\text{H})_2$ szintézise (112)	63
7.2.9 Kinolin (106a), tetrahydrokinolin (107a) és az 5, 94 és 112 boránok között kialakuló kölcsönhatások vizsgálata ^1H , ^{19}F , ^{10}B NMR spektroszkópia segítségével	64
7.2.10 Hozzáadott LB-hatása a kinolin (106a) redukciójára	64
7.2.11 Kinolin származékok előállítása FLP redukcióhoz	64
7.2.12 Általános leirat kinolin származékok katalitikus fémmentes redukciójára $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_4\text{H})_2$ (112) segítségével	66
7.2.13 (rac)-Cuspareine (107) egyszerű szintézisének leirata	71
7.2.14 Kinolin (106a), illetve 8-klór-2-metil-kinolin (106j) deuterálása $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_4\text{H})_2$ (112) segítségével	73
7.2.15 Kinolin- d_7 (d_7 -106a) és 8-klór-2-metil-kinolin (106j) hidrogénezése $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_4\text{H})_2$ (112) segítségével	73
8. Irodalomjegyzék	75
A disszertáció alapjául szolgáló cikkek	80

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki **Dr. Soós Tibor** témavezetőmnek a téma kiválasztásáért, valamint azért a hathatós szakmai támogatásért, mely egész munkám során végigkísért.

Köszönetet mondok **Dr. Hajós György** igazgatónak, hogy lehetőséget biztosított a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Kutató Központjának Biomolekuláris Kémiai Intézetében doktori munkám elvégzéséhez.

Köszönettel tartozom **Dr. Tárkányi Gábornak** és **Dr. Király Péternek** az NMR színeképek elkészítéséért és a felvételek értelmezésében nyújtott segítségükért.

Szeretnék köszönetet mondani **Dr. Pápai Imrének**, **Dr. Rokob Tibor Andrásnak** és **Nagy Péternek** a DFT számítások elvégzéséért és az eredmények értelmezésében nyújtott segítségükért.

Gömöry Ágnest és **Dr. Drahos Lászlót** a tömegspektrometriás mérésekért illeti köszönet.

Dr. Mehdi Hasan a kezdeti sikertelenségek legyőzésében, az első katalizátor előállításában segített sokat, köszönet érte.

Nagy Krisztina a kinolin redukciókhoz kapcsolódó kísérleti munkában segített, köszönet érte.

Köszönettel tartozom továbbá **Varga Szilárd** doktorandusz társamnak, akihez munkám során bármilyen szakmai problémával, kérdéssel nyugodtan fordulhattam.

Köszönet **Siegl Zoltán** doktorandusz társamnak, a dolgozatomban található hibák fáradhatatlan javításáért.

Az elmúlt években nyújtott állandó segítségükért köszönet illeti az MTA KK BKI Organokatalízis Laboratóriumban dolgozó valamennyi munkatársamat: **Dr. Dalicsek Zoltánt**, **Fegyverneki Dánielt**, **Horváth Dániel Vajkot**, **Kardos Györgyöt**, **Molnár Laurát**, **Pham Truong Sont**, **Sólyom Szabolcsot**, **Szigeti Mariannt**, **Varga Esztert**, **Fazekas Szilviát**, **Moórné Hunyadi Beatrixot** és **Vincze Andreát**.

Végül, de nem utolsó sorban hálával tartozom családomnak, szeretteimnek, valamint barátaimnak türelmükért és a sok biztató, bátorító szóért.

Rövidítésjegyzék

Ar	aril csoport
Cy	ciklohexil csoport
ΔE_f	frusztrációs energia
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktán
DFT	sűrűségfunkcionál elmélet (density functional theory)
DTBP	2,6-ditercbutil-piridin
<i>ee</i>	enantiomer felesleg (enantiomeric excess)
FLP	frusztrált Lewis pár (frustrated Lewis pair)
GC	gázkromatográfia (Gas chromatography)
<i>i</i> Pr	izopropil csoport
kat.	katalizátor
konv.	konverzió
LB	Lewis bázis
LS	Lewis sav
Me	metil csoport
Mes	mezitil csoport (2,4,6-trimetilfenil csoport)
NMR	mágneses magrezonancia (nuclear magnetic resonance)
<i>o</i> Tol	orto-tolil csoport
Ph	fenil csoport
<i>t</i> Bu	terc-butil csoport
TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidin
THF	tetrahidrofurán
TS	átmeneti állapot (transition state)

1. Bevezetés

A minket körülvevő és számunkra soha nem látott kényelmet biztosító civilizáció tárgyi környezetének szinte minden eleme a vegyipar terméke. A 21. század elején tehát megállapítható, hogy ha észrevétlenül is, de a szerves kémia az átlagember mindennapjainak részévé vált, s ebben a jelentős változásban kulcsszerepet játszottak a katalizátorok.

A katalizátor fejlesztések kihívása a kellően reaktív, de mégis nagyfokú szelektivitással és funkciócsoport-toleranciával rendelkező katalizátorok megtalálása. Mindezek mellett fontos gyakorlati szempont a katalizátor élettartama, illetve alacsony előállítási költsége. Ezáltal a katalizátorfejlesztés egy összetett optimalizációs folyamat, amelyben kiemelt jelentőséggel bír egy új katalitikus elv felfedezése, illetve kiaknázása.

Az egyik legfontosabb vegyipari, illetve élelmiszeripari katalitikus folyamat a katalitikus hidrogénezés, amelyben általában egy átmeneti fém, leggyakrabban nemesfém alkalmaznak katalizátorként. Azonban a gyógyszeripari késztermékekre vonatkozó szigorodó tisztasági elvárások, valamint a nemesfém lelőhelyek kimerülése miatti fenntarthatósági probléma e fontos katalitikus módszer jövőbeni alkalmazhatóságát jelentősen korlátozza.

A kétezres évek elejéig általánosan elfogadott elv volt, hogy a katalitikus hidrogénezéshez nélkülözhetetlen az átmenetifém alapú katalizátorok használata. Ebből a szempontból, és a fenti gyakorlati megfontolások miatt óriási jelentőségű volt Stephan és munkatársainak közelmúltban tett felfedezése, miszerint csupán fősoportbeli elemekre épülő katalitikus rendszerekkel, ún. frusztrált Lewis sav-bázis párokkal is lehet katalitikus hidrogénezést végrehajtani. A kezdetben kifejlesztett fémmentes katalizátorokat – kis fokú funkciócsoport-toleranciájuk miatt – azonban csak jól megválasztott modell vegyületek esetében tudták sikerrel alkalmazni.

Doktori munka alapvető célja, olyan frusztrált Lewis sav-bázis katalizátorok fejlesztése, amelyek már valós, a szintetikus gyakorlatban előforduló molekulák katalitikus hidrogénezésében is alkalmazhatók. Ennek érdekében felvetettük és sikerrel megvalósítottuk az ún. méretkizárásos elven alapuló katalizátortervezést.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 Sav-bázis fogalmak fejlődése

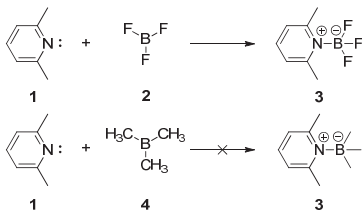
A sav-bázis reakció az egyik legalapvetőbb kémiai folyamat, amely egy sav, illetve bázis között végbemehet. Viszonylag hamar, a kémia fejlődésének kezdeti szakaszán felismerték ezt a reakciót, s az elmúlt másfél évszázad alatt számos elmélet fogalmaztak meg az általános magyarázat céljából.

Az első jelentős elmélet 1883-ban született, amikor a vizes oldatban lejátszódó reakciókat kezdték el behatóan tanulmányozni. Svante Arrhenius doktori munkájában savként jellemezte a vízben hidrogénion-koncentrációt növelő anyagokat, míg bázisként azokat, amelyek hidroxidionokat juttatnak az oldatba. Felismerte továbbá, hogy a hidroxidionok és hidrogénionok vízképzési reakciója a sav-bázis reakciók hajtóereje. Bár kortársai fenntartással fogadták az oldatokban létező ionok elméletét, végül az arrheniusi elméletet Wilhelm Ostwaldnak kísérletekkel is sikerült alátámasztani. Az (elektrolitikus) disszociációelmélet hiányosságai közé tartozott azonban, hogy csak vizes közegben volt érvényes és nem vette figyelembe, hogy a H^+ ion oldatban egyedül nem létezhet. Ezenkívül spontán disszociációt tételezett fel, és nem értelmezte a sók hidrolízisét sem.

A korábbi elmélet finomítására tett javaslatot a dán Johannes Nicolaus Brønsted 1923-ban. Elmélete szerint a savak protont leadni képes molekulák vagy ionok, míg a bázisok proton felvételére képesek. Ezen értelmezést jelentősen bővítette Thomas Martin Lowry munkássága, amely jelentős előrelépést hozott a területen. Ez a szemlélet minden savhoz hozzárendel egy bázist (a deprotonált savat, konjugált bázist), illetve minden bázishoz egy savat (a protonált bázist, konjugált savat). A legegyszerűbb sav-bázis egyensúly két konjugált sav-bázis pár között jöhet létre, és az egyensúly kialakulása után a jelenlévő sav-bázis párok közül a gyengébbek vannak túlsúlyban. Egy sav erőssége attól függ, milyen erős bázissal szemben vizsgáljuk a protonáló-képességét. Sav-bázis párok közötti protonmegoszlási reakciók során kialakuló „ónium” ion koncentrációjával tudjuk jellemezni a savasságot, bázikusságot. Korlátja azonban ennek az elméletnek, hogy proton jelenlétéhez köti a savi funkciót, előrelépése ugyanakkor, hogy nemvizes közegekre is értelmezi a disszociációt és a szolvolízist.

A sav-bázis reakciók területének egyik utolsó, de egyben a legjelentősebb lépéseként Gilbert N. Lewis 1938-ban kiterjesztette a Brønsted-Lowry sav-bázis elméletet, még hozzá úgy, hogy az elektronpár donorokat a bázisokhoz, az elektronpár akceptorokat pedig a savakhoz sorolta be. Így ez az elmélet már alkalmazható minden olyan sav-bázis reakcióra is, ahol datív kötés jön létre, vagyis a keletkező új kötés mindkét elektronját az egyik reakciópartner adja.^{1,2} Lewis elméletének fontos általánosítása továbbá az, hogy a komplexképződést is sav-bázis reakciónak tekintette. Felismerte ugyanakkor, hogy eltérően a Brønsted savaktól, a Lewis savakra nem lehet általános érvényű, abszolút erősségi skálát készíteni, mert a savassági sorrend függ a választott referenciabázis elektronikus és sztérikus tulajdonságaitól.

A Lewis sav-bázis reakcióknál a sztérikus hatásoknak a jelentős, akár meghatározó szerepére elsőként Herbert C. Brown és munkatársai hívták fel a figyelmet. Szisztematikusan vizsgálták, hogy a különböző térigényű boránok és aminok között kialakuló datív kötés erősségét milyen mértékben képesek befolyásolni a sztérikus hatások. Kísérleteikben rámutattak arra, hogy a koordinatív kötés erőssége jelentősen gyengíthető, illetve létrejötte akár meggátolható a párok közötti sztérikus feszültség által, és javasolták, hogy a datív kötés kialakulásakor képződő sztérikus feszültséget két komponensre az előoldali³ és hátoldali⁴ (front és back) feszültségre bontsák (1. ábra).⁵



1. ábra. Lutidin reaktivitásának vizsgálata különböző Lewis savakkal.

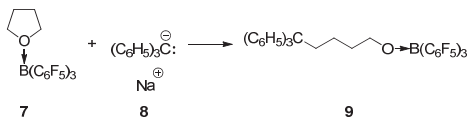
A sztérikus problémától függetlenül azonban több a Lewis savasságot számszerűsítő skála létrehozására tették javaslatot a szakirodalomban, amelyek alkalmazhatóságát korlátozza a Lewis sav-bázis párok szerkezeti felépítésének sokszínűsége. Ezek közül kiemelkedik a Pearson által 1963-ban bevezetett, a Lewis savakat és bázisokat azok kemény-lágy sajátságán alapuló („hard-soft”) csoportosítása.

Ez a rendszerezés használhatónak bizonyult a különböző savak és bázisok között létrejövő kapcsolat előrejelzésében: kemény bázisok szívesebben reagálnak kemény savakkal, és a létrejövő kötés ionos karakterű, míg lágy bázisok lágy savakkal hoznak létre erősebb és ugyanakkor kovalens jellegű kötést.

2.2 Adduktot nem képző Lewis sav-bázis párok

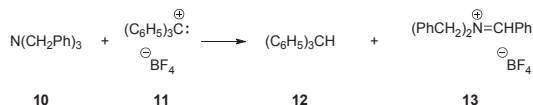
Bár viszonylag hamar felismerték az olyan Lewis sav-bázis (LS-LB) rendszerek létezését, amelyekben nem tud kialakulni a datív kötés sztérikus okok miatt, az ilyen különleges, bifunkcionális rendszerekben rejlő lehetőséget mégsem aknázták ki szisztematikusan. Néhány példa azonban mégis található a szakirodalomban, amely jól illusztrálja az egymás sav-bázis jellegét ki nem oltó rendszerek alapvetően fokozott reaktivitását.

Az első igazán váratlan reaktivásról, amely a sztérikus okokkal volt értelmezhető Wittig és munkatársai számoltak be 1950-ben. Először a trisz-(pentafluorofenil)borán (**5**) tetrahidrofuránnal (THF, **6**) képzett **7** adduktját képezték, majd ezután az erősebb Lewis bázissal, a tritil-anionnal (**8**) ligandumcserét szerettek volna végrehajtani **7** datív kötése addukton, azonban sztérikus okok miatt nem ez a folyamat ment végbe, hanem a THF (**6**) gyűrű felnyílása után képződött egy új C-C kötést tartalmazó **9** addukt (2. ábra).⁶



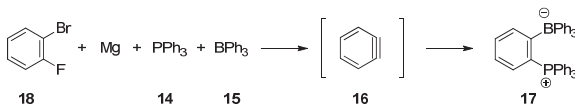
2. ábra. THF gyűrűjének felnyílása.

Egy másik érdekes, szintén sztérikus zsúfoltságra visszavezethető reakciót fedeztek fel Meerweinék 1960-ban.⁷ Nagyméretű tercier aminokat reagáltattak tritil-kationnal (**11**), és a várt sav-bázis jellegű reakció helyett hidridion absztrakció játszódott le. Így kvaterner ammóniumsó helyett trifenilmetánt (**12**) és a **13** imínium kationt kaptak (3. ábra).



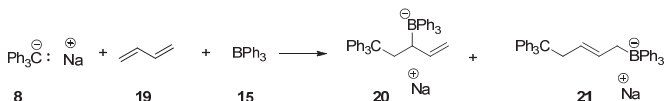
3. ábra. Hidridion absztrakció.

Wittig és Benz 1959-ben azt találták, hogy a trifenilfoszfin (LB, **14**) és trifenilborán (LS, **15**) elegyében, az *in situ* előállított 1,2-didehidro-benzolból (**16**) orto-fenilén hidas foszfónium borát (**17**) képződött (4. ábra).⁸ Ebben a reakcióban tehát az ellentétes reaktivitású párok a sztérikus zsúfoltság miatt nem gátolták egymás inherens reaktivitását, és így azt egyszerre tudták kifejteni.



4. ábra. Kooperatív addíció 1,2-didehidro-benzol intermedierre.

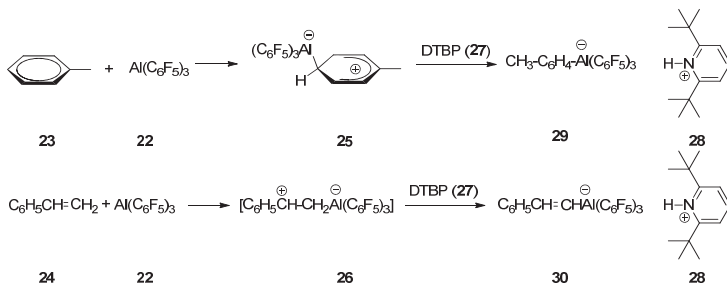
Pár évvel később Wittig tanítványa, Tochtermann, polibutadién anionos polimerizációját vizsgálta, amely során a butadién monomer (**19**) és tritil anion (**8**) iniciátor elegyéhez trifenilboránt (**15**) adott, ekkor nem polibutadién keletkezett, hanem a **20 és 21** vegyület (5. ábra).⁹ Tochtermann felismerte ezen rendszerek különleges képességét és antagonista párnak nevezte el őket.



5. ábra. Kooperatív addíció butadiénre.

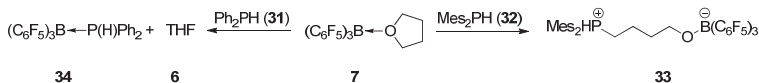
A fenti kísérleteket további részletes vizsgálatok nem követték, így ezek a reaktivitások csupán egzotikus példák maradtak, s maga a terület kibontakozása elmaradt. A 2000-es évek elejétől azonban e kutatási irányzat új lendületet kapott, s fokozatosan az érdeklődés előterébe került. Chen olefin polimerizációs katalizátorokon végzett vizsgálata hívta fel ismét a figyelmet ezekre a különleges, zsúfolt Lewis sav-bázis rendszerekre. Kísérletükben az erős Lewis sav $\text{Al}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (**22**) toluollal (**23**) vagy sztírollal (**24**) képzett

adduktjához (**25**, **26**) egy különben protoncsapdaként használt, sztérikusan zsúfolt bázist, a 2,6-ditercbutil-piridint (DTBP, **27**) adták. Sztérikus okok miatt a két reaktív vegyület (**22**, **27**) nem oltotta ki egymás sav-bázis jellegét, hanem egy váratlan C-H aktiválást követően DTBP⁺ kationná (**28**) és alumínát anionná (**29**, **30**) alakultak (6. ábra).¹⁰



6. ábra. C-H kötés aktiválása zsúfolt Lewis sav-bázis párral.

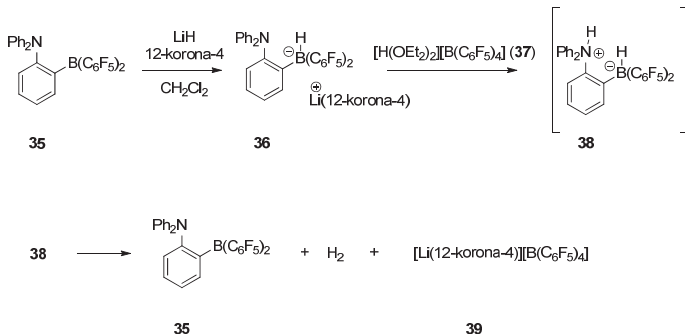
Stephan és kutatócsoportja is bekapcsolódott e terület tanulmányozásába és megfigyelte, hogy a THF-B(C₆F₅)₃ (**7**) komplex más Lewis bázisokkal történő reakciójának kimenetele függ a hozzáadott bázis méretétől.¹¹ A kis sztérikus igényű Ph₂PH (**31**) bázissal egyszerű ligandumcsere történt, míg a zsúfoltabb Mes₂PH (**31**) hatására a THF (**6**) gyűrűje felnyílt és a **33** ikerionos vegyület keletkezett (7. ábra).



7. ábra. THF gyűrű felnyílása.

Koncepcionális szempontból talán a legeredetibb ötletet Piers fogalmazta meg 2003-ban. Felvetette annak a lehetőségét, hogy a sztérikus okokból nem kioltott, de ugyanakkor szomszédos helyzetben levő elektrondonor és akceptor részlet együttműködése során „csapdába ejthet” kisméretű, akár erős kovalens kötéssel összetartott molekulákat.¹² Ily módon hidrogén „tárolásra” alkalmas rendszert szeretett volna készíteni. Bár a kutatócsoportja által előállított amino-borán (**35**) a hidrogéngázt nem hasította, amikor megkísérelték előállítani a protonált nitrogént és borohidridet intramolekulárisan tartalmazó rendszert, akkor az spontán reakcióban, hidrogéngáz

leadásával visszaalakult a kiindulási **35** molekulává (8. ábra). E kísérlet bár nem érte el eredeti célját, mégis óriási jelentőségű, mivel megfogalmazta a hidrogén molekulának átmeneti fém nélküli aktiválásának a lehetőségét, s ez a megoldás mint látni fogjuk a későbbiekben megvalósult.



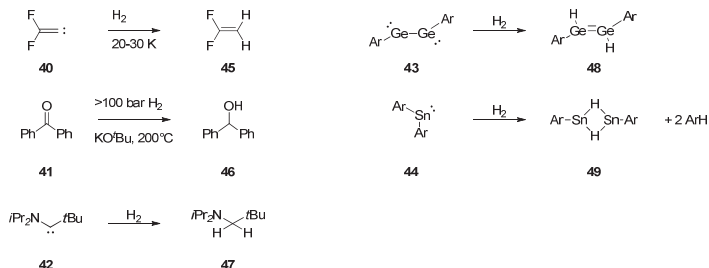
8. ábra. H₂ leadására képes Piers-féle amino-borán (**35**).

2.3 Hidrogénaktiválás: a p-mező elemeitől a frusztrált Lewis sav-bázis párokig

A fémmentes hidrogénező katalizátorok fejlesztése iránt bár óriási érdeklődés mutatkozott, kifejtésük, illetve váratlan felfedezésük nem valósult meg. Mivel bármely hidrogénezési katalitikus ciklus meghatározó lépése a hidrogén aktiválása, így logikus módon a felfedező jellegű kutatás sorozat célja elsősorban annak feltárása lett, hogy milyen módon lehet átmenetifém nélkül aktiválni a hidrogén molekulát.

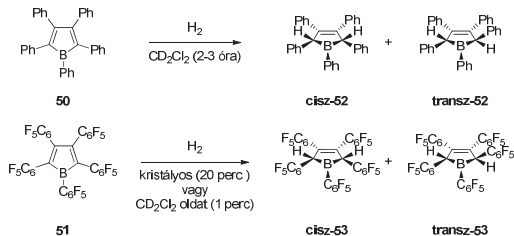
A szerves vegyületek és molekuláris hidrogén fémmentes körülmények között lejátszódó reakciói kevésbé ismertek és általában extrém körülményeket igényelnek.¹³ Ilyen reakciók, például az *in situ* generált difluorvinilidén (**40**) reakciója hidrogénnel 20-30 K-en, argon mátrixban,¹⁴ vagy benzofenon (**41**) redukciója KO^tBu segítségével 200°C-on, >100 bar hidrogénnyomáson,¹⁵ illetve arilek redukciója BH₃ segítségével, 200°C-on és nagy hidrogénnyomáson¹⁶. Sikeresen addícionáltattak továbbá hidrogént a szintén nagyon reaktív monoaminokarbénre is (**42**).^{13d} A főcsoport fémorganikus vegyületeire elsőként Power és munkatársainak sikerült először katalizátor nélkül

hidrogént adicionáltatni. A sztérikusan megfelelően leányékolt, de ugyanakkor telítetlen digermánium (**43**) és dión (**44**) származékokat könnyen redukálni lehetett hidrogénnel (9. ábra).^{13c}



9. ábra. H₂ aktiválás fősoportbeli elemekkel.

Végül érdemes megemlíteni Piers előállított antiaromás bórszármazékokat (**50**, **51**), amelyek képesek voltak a hidrogénmolekula kötésének hasítására (10. ábra).¹⁷

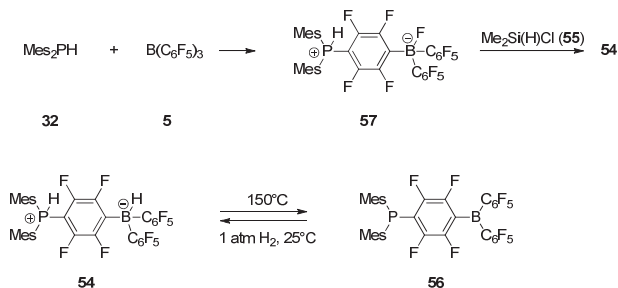


10. ábra. Hidrogén aktiválása antiaromás pentaaril-borilekkel

Ezen reakciók hajtóereje a vegyületek antiaromás jellegének megszűnése. A Lewis savasabb **51** borol mikrokristályos formában is megkötötte a hidrogéngázt, míg a kevésbé Lewis savas **50** borol csak oldatban reagált hidrogénnel, és akkor is jóval lassabban.

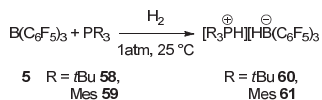
A fenti eredmények elsősorban a hidrogénmolekula aktiválása szempontjából hoztak jelentős áttörést, de egy hidrogénező katalizátor fejlesztése során nemcsak a hidrogén megkötése, hanem leadása is kulcsfontosságú. Ezért fontos Stephan és

munkatársainak kísérlet sorozata, amely során különböző intramolekuláris foszfin-borán rendszerek szisztematikus vizsgálatakor előállítottak egy szintelen és levegőn stabil $[\text{HMe}_2\text{P-C}_6\text{F}_4\text{-B(C}_6\text{F}_5)_2\text{H}]^+$ (**54**) ikerionos molekulát, amely Me_2PH (**32**) és $\text{B(C}_6\text{F}_5)_3$ (**5**) elegyének dimetil-klór-szilánnal (**55**) történő reakciójokor keletkezett (11. ábra).¹⁸ Ez az ikerionos **54** vegyület egyszerre tartalmazott protikus hidrogént és anionos hidridet.^{19,20} E vegyület azonban a korábbi rendszerekhez képest stabilabbnak bizonyult, mivel a hidrogén gázt csak 150°C-on adta le a $\text{Me}_2\text{P-C}_6\text{F}_4\text{-B(C}_6\text{F}_5)_2$ (**56**) képződése mellett. Az igazán úttörő felfedezés ezután tették, amikor felismerték **56** sav-bázis rendszer azon képességét, hogy **56** képes reagálni szobahőmérsékleten atmoszférikus nyomású hidrogéngázzal és a gyors reakcióban a kiindulási **54** vegyületet nyerték vissza. Ez az alapvető megfigyelés megnyitotta az utat az új típusú hidrogénező katalizátorok fejlesztéséhez, paradigmaváltást idézve elő a katalízis területén.



11. ábra. Az első szobahőmérsékleten végrehajtott, átmenetifém nélkül is sikeres H_2 aktiválás.

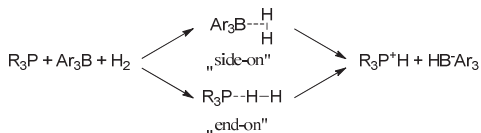
Stephan és munkatársai a fenti eredmények kiterjesztésének további vizsgálataként sikeresen hasították a hidrogénmolekula kötését olyan sztérikusan zsúfolt intermolekuláris Lewis sav-bázis párral is, amely nem egy molekulában tartalmazta a két funkciót. A tri-terc-butil-foszfin (**58**) vagy trimezitol-foszfin (**59**) Lewis bázisból és a trisz-(pentafluorofenil)borán (**5**) Lewis savból álló kombinációk NMR spektrumai azt mutatták, hogy sztérikus okok miatt a klasszikus datív komplexek nem jöttek létre. Ugyanakkor ezek a párok már enyhe körülmények között is képesek voltak a hidrogéngázt heterolitikus, de irreverzibilis módon hasítani (12. ábra).²¹



12. ábra. H₂ heterolitikus hasítása kétkomponensű FLP-kal.

Ezen felfedezések végeredményben egy új terület kialakulásához vezettek, és Stephan azokat a különleges Lewis sav-bázis rendszereket, amelyekben sztérikus okok miatt nem jön létre a datív komplex és ezáltal különleges, fokozott reaktivással rendelkeznek frusztrált Lewis párnak (FLP) nevezte el.²²

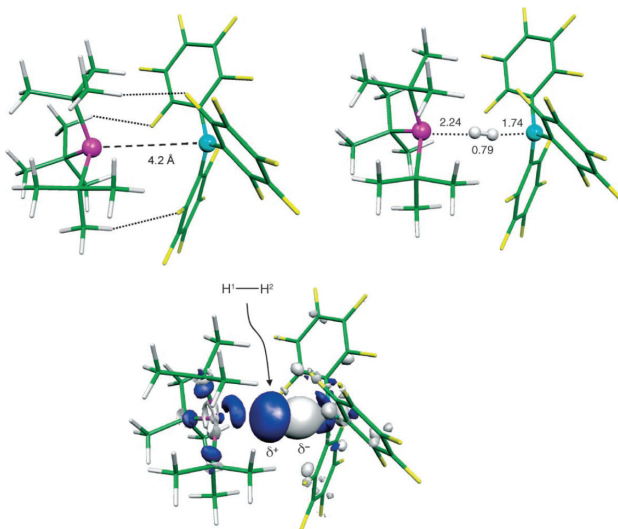
Stephan csoportja törekedett arra is, hogy értelmezze a frusztrált Lewis párokkal kiváltott hidrogénhasítást. Javaslatot tettek két olyan lehetséges reakcióútra, amely a hidrogén heterolitikus hasításához vezet (13. ábra). Mivel a reakció gyors lefutása valószínűtlenné teszi, hogy trimolekuláris ütközésről lenne szó, ezért a fémorganikus kémiában ismeretes többlépéses utat feltételezték. Így azt feltételezték, hogy egy hidrogénnel kötött előkomplexe keletkezik a Lewis savnak vagy bázisnak. Azonban a B(C₆F₅)₃ (**5**) hidrogéngázzal való ún. „side-on” kapcsolatát nem tudták igazolni, mivel nem sikerült azt a specieszt kimutatni. Vizsgálták különböző foszfinoknak is a hidrogénnel létrehozott ún. „end-on” adduktját, de csak kriogén körülmények között tudtak elérni gyenge R₃P---H₂ kölcsönhatást.²³



13. ábra. Stephan által javasolt H₂ hasítási mechanizmusok.

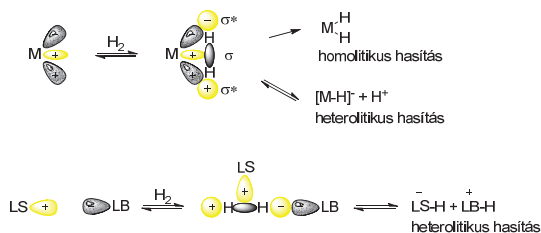
Mivel nem lehetett kimutatni bármely hidrogén előkomplex képződését, sőt elméleti kémiai számítások sem valószínűsítették ezen komplexek képződését, egy teljesen újszerű mechanizmusra tettek javaslatot végül intézetünkben, az MTA KK-ban.²⁴ Harmadik lehetőségként felmerült egy bifunkcionális sav-bázis előkomplex képződésének lehetősége, amely rövid élettartamánál fogva nehezen, vagy egyáltalán nem detektálható az NMR által. A bifunkcionális rendszer azonban képes az átmeneti

fémeket utánozni, és színergesztikusan heterolitikus módon hasítja a hidrogén molekulát (14. ábra).



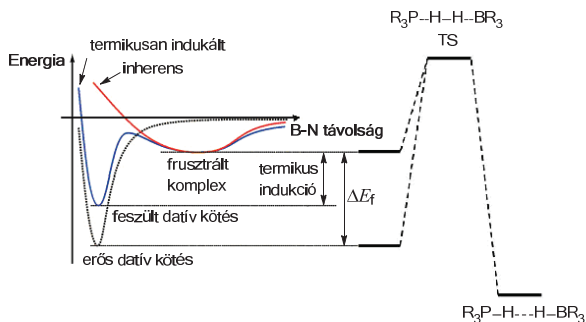
14. ábra. A $t\text{Bu}_3\text{P-B(C}_6\text{F}_5)_3$ (58-5) pár frusztrált komplexének szerkezete, illetve a hidrogén molekulának a hasítása.

A reakcióban szerepet játszó molekulapályákat figyelembe véve jól látható (15. ábra), hogy a javasolt mechanizmus az átmenetifémekkel történő hidrogénaktiválás^{25,26} feltételezett mechanizmusával analóg, a különbség csupán az, hogy az FLP két atommagon, míg az átmenetifém egy atomagon biztosítja a Lewis sav és bázis funkcionalitást.



15. ábra. Hidrogéngáz kötésének aktiválása átmenetifémekkel illetve FLP-vel.

Érdekes néhány szót ejteni az elméleti számítások által javasolt bifunkcionális előkomplexről, a „frusztrált komplexről”. A komplexet másodlagos, gyenge kölcsönhatások tartják össze, amely kölcsönhatási energiája hozzávetőleg a fele (kb. 15 kcal/mol) a hagyományos Lewis adduktokénak. Az előkomplexben még egy sajátosságára rávilágítottak a számítások; ellentétben a klasszikus Lewis addukttal, a frusztrált komplexben a B-P távolság széles tartományban mozoghat, viszonylag kevés energiabefektetéssel. A frusztrált rendszerek, illetve a klasszikus datív komplexek két idealizált szélsőértéknek tekinthetők, nyilvánvaló hogy „köztes”, átmeneti rendszerek is léteznek a sztérikus zsúfoltság függvényében. A 16. ábra ezt a három különböző zsúfoltságú rendszer viselkedését tünteti fel.



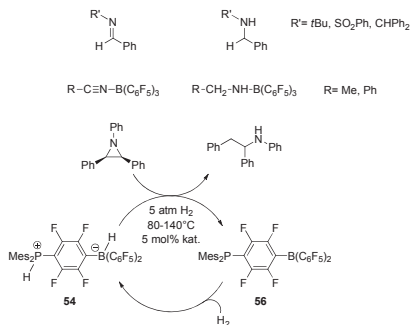
16. ábra. A hagyományos Lewis addukt, az átmeneti, illetve az FLP előkomplexben összehasonlítása.

Amíg a hagyományos Lewis adduktnak jól definiált B-P távolságnál van határozott energiaminimuma, addig a frusztrált komplexnek a potenciál görbéje lapos, a minimuma viszonylag jelentős B-P távolság-tartományban található. A két rendszer közti átmenet tulajdonsága, hogy két lokális minimuma van, amelyek között a hőmérséklet változtatásával akár egyensúly is létre jöhet. Míg szobahőmérsékleten hagyományos Lewis adduktként viselkedik, addig magasabb hőmérsékleten már a frusztrált rendszerekre jellemző flexibilitást, illetve reakciókat mutatja („termikusan indukált FLP”).²⁷

A 16. ábra segítségével az is értelmezhető, hogy miért olyan reaktívak ezek a rendszerek. Az ábrán látható, hogy a frusztráció tulajdonképpen egy termék oldali destabilizációhoz vezet (ΔE_{r} -fel jelölt frusztrációs energia reprezentálja). Ezzel a kb. 15 kcal/mol energiával magasabban kezdi a rendszer a reakciót mint a klasszikus datív komplexek, így jelentősen csökken az átmeneti állapot eléréséhez szükséges energiaigény, sőt a folyamat termodinamikailag is kedvezőbbé válik.

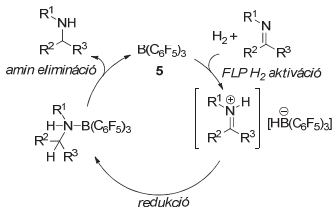
2.4 Fémmentes katalitikus hidrogénezés

Miután felismerték a frusztrált Lewis párok hidrogén aktiválási képességét, szinte ezzel párhuzamosan rögtön elkezdték vizsgálni a katalizátorként való alkalmazhatóságukat is. Kiderült, hogy az **56** intramolekuláris FLP vegyülettel katalitikusan hidrogénezhetők szterikusan zsúfolt iminek, megfelelő módon védett nitrilek, és az aziridinek gyűrűje is redukálva felnyitható (17. ábra).²⁸



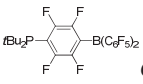
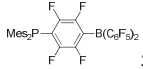
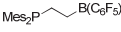
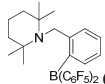

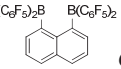
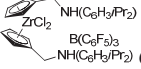

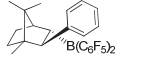
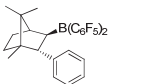
17. ábra. Első katalitikus FLP redukciók.

Később felismerték, hogy foszfín részletre nincs szükség az iminek és aziridinek esetén, mert a szubsztrát képes mint Lewis bázis viselkedni a hidrogénhasítása során, tehát az **5** boránnal frusztrált Lewis párt alkot (18. ábra). Pápai és munkatársai elméleti kémiai számításai rámutattak, hogy nem csak az imin, de a képződő amin is részt vehet a katalitikus ciklusban.²⁷



18. ábra. Iminok redukciójának Stephanék által javasolt mechanizmusa.

Az FLP koncepció az aktiválási elv újszerűsége miatt paradigmaváltást hozott a katalitikus hidrogénezések területén, s több kutatócsoport is szisztematikusan kezdte el feltárni a módszer lehetőségeit és korlátait. Ennek során számos új FLP katalitikus rendszert állítottak elő és tovább bővítették a redukálható szubsztrátok körét, amelyek összefoglalása az 1. táblázatban található.

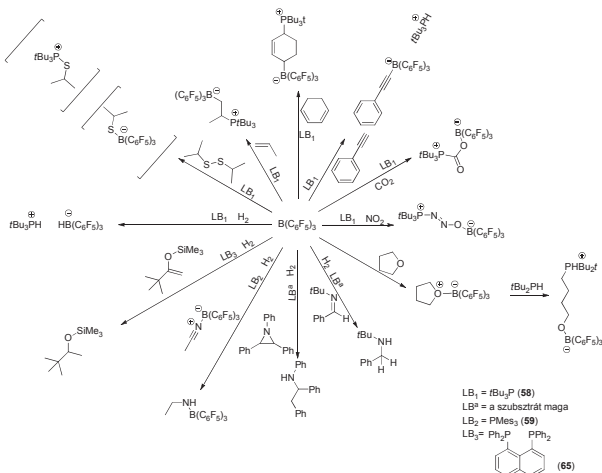
	aldiminek	ketiminek	védett nitrilek	azirdinek	enaminok	szilil enol- éterek	Diénaminok	N- heterociklusok
 62²⁸	x							
 55²⁸	x		x	x				
B(C6F5)3 5^{29,30}	x	x		x				x
 63³¹	x	x			x		x	
 64³²	x	x			x			
 65+5=II³³						x		
 66³⁴	x							
 67+5=XII³⁵	x					x		
 68³⁶		x						
 69+57=XXIA^{29b}		x						
 70+57=XXIB^{29b}		x						

1. táblázat. FLP hidrogénező katalizátorok.

Ezek az eredmények egy új katalizátorcsalád, az FLP hidrogénező katalizátorok megszületését jelentik. Érdekes azonban hangsúlyozni, hogy az irodalomban eddig leírt redukálható szubsztrátok csak a potenciált bizonyították, mivel ezeknek a zsúfolt molekuláknak a redukciójára ritkán van szükség. A módszer korlátja az, hogy a kisebb sztérikus igényű és könnyen hozzáférhető Lewis bázis funkcionalitással rendelkező „valós” molekulák datív kötést képeznek a Lewis savval, így megszűnik a frusztrált rendszer. Éppen ezért a nitrilek redukcióját úgy oldották meg, hogy ekvivalens $B(C_6F_5)_3$ -t (5) adtak a rendszerhez, s így kialakult a datív kötés a nitril nitrogénatomja és a bóratom között, és a „védett” nitrilt már katalitikus mennyiségű FLP segítségével lehetett redukálni.³⁰

2.5 Frusztrált Lewis párok reaktivitása

A frusztrált Lewis párok fokozott reaktivitásának csupán egyike a hidrogén aktiválása, a széleskörű vizsgálatok ugyanis számos, sokszor teljesen váratlan reaktivitás felismeréséhez vezettek. Az FLP párok bifunkcionalitásából és a Lewis sav és bázis önállóan is reaktív természetéből adódóan nagyfokú reaktivitás jellemző rájuk. Így például sikerült addíciós reakciót elérni acetilén³⁷, dién³⁸ vagy olefin³⁹ kötésre, illetve a nehezen aktiválható N₂O-ra⁴⁰. Ugyanakkor reverzibilis módon képesek voltak a CO₂-ot⁴¹ is megkötni. Amint már korábban említettük, az FLP rendszerek a tetrahidrofurán gyűrűjét is fel tudták nyitni⁴², illetve reakcióba léptek ciklopropilekkel,⁴³ izocianátokkal,⁴⁴ O₂⁴⁵ molekulával (19. ábra). Ezek a sokszor különleges reakciók jelentős előrelépést jelentenek a főcsoport elemeinek a kémiájában, s egyértelműen jelzik egy tudományos „terra incognita” létezését egy olyan területen, amelyen nem számítottak már további jelentős fejlődésre. Ugyanakkor, ez a fokozott, nem ortogonális jellegű reaktivitás egyúttal jelentős kihívást is jelent, mivel a katalitikus folyamatokban jelentősen szűkítik az alkalmazható szubsztrátok körét.

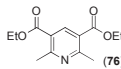

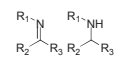

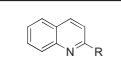

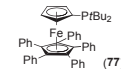

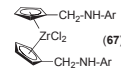

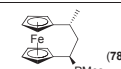

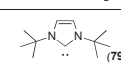


19. ábra. Frusztrált Lewis párok reaktivitása.

2.6 Frusztrált Lewis párok komponensei

A frusztrált Lewis párok reaktivitása mellett érdemes áttekinteni azt is, hogy milyen szerkezetű frusztrált Lewis párokat írtak le a szakirodalomban az elmúlt öt év során.

Megfigyelhető, hogy az egyik legelterjedtebb FLP Lewis sav komponens a trisz-(pentafluorofenil)borán (**5**). Tulajdonképpen az FLP reaktivások feltárása, valamint az alkalmazható Lewis bázisok feltérképezése ennek a Lewis savnak a segítségével történt meg. E vegyület népszerűségének oka viszonylagos könnyű hozzáférhetősége, megfelelően nagyfokú sztérikus szűfolttsága, valamint fokozott Lewis savassága volt. E vegyület egyébként már régóta ismert, először 1963-ban írta le Stone, Massey és Park.⁴⁶ Erős Lewis savnak bizonyult, amely általában adduktot képez Lewis bázisokkal, Child módszerével mérve a savassága a bór-trifluorid (**2**) és bór-triklorid (**71**) közé helyezhető el.⁴⁷ Évtizedekkel később, amikor kiderült, hogy kitűnően aktiválja a homogén metallocén Ziegler-Natta olefin polimerizációs katalizátort, újra reflektorfénybe került. Ezután számos szerves és fémorganikus reakcióban, például katalitikus hidrometallálási reakciókban, alkilezéseknél és aldol típusú reakciókban használták katalitikus vagy sztöchiometrikus mennyiségben. Az alaposan felderített reaktivitása is nagyban hozzájárult, ahhoz, hogy az FLP-ok területén is közkedvelt Lewis savként használják. A 2. táblázatban olyan FLP párok, illetve reaktivitások szerepelnek, amelyekben a Lewis savas komponens a $B(C_6F_5)_3$ (**5**).

	$B(C_6F_5)_3 + LB$	H_2 hasítás	Addíció	Kis molekula megkötése		$B(C_6F_5)_3 + LB$	H_2 hasítás	Addíció	Kis molekula megkötése
I	PR_3 $R = tBu, Mes$ (58) (59)	irreverz., redukció $R = Mes$	olefin $R = tBu$ $R = oTol$	N_2O és CO_2 $R = tBu$ diszulfid hasítás, NO	VIII	 (76)	irreverz.		
II	 (65)	reverz., kat. red.			IX	 (75)	Im.: redukció, Am.: irreverz.		
III	 (72)	irreverz.			X	 (77)	redukció		
IV	 (73)	irreverz., $CO_2 \rightarrow CH_3OH$			XI	 (77)	irreverz.		
V	 (1)	irreverz.		CO_2 red.	XII	 (67)	irreverz. kat.red.		
VI	 (74)	reverz.			XIII	 (78)	irreverz. és bomlás		
VII	 (75)	irreverz.			XIV	 (79)	irreverz.		P-P hasítás









2. táblázat. A $B(C_6F_5)_3$ (5)-ra, mint Lewis savra épülő FLP-k.

Bár az **I**^{21, 22, 30, 40, 38, 40, 41, 43, 48}, **II**³³, **III**⁴⁹ párok Lewis bázisainak (58, 59, 65, 72) központi atomja foszfor, hasonlóan aktív frusztrált párok alakíthatók ki, amennyiben nitrogén központi atomú bázisokat alkalmaztak. Ezen bázisoknak számos szintetikus előnye lehet, könnyebben előállíthatók, olcsóbbak, és kevésbé érzékenyek oxidációra.

A **IV**^{32, 50} pár fokozott reaktivására példa, hogy négy ekvivalenst alkalmazva redukálták a CO_2 -t metanollá. Az **V**^{42,51} pár azonban a CO_2 redukciójában keletkezett formiát iont megkötötte. A finomhangolhatóságra jó példa, hogy míg a **IV** pár irreverzibilisen hasította a hidrogént, addig a vele szerkezeti rokonságban lévő, de szterikusan zsúfoltabb **VI**⁵² már reverzibilis reakcióba lép a molekuláris hidrogénnel. Az aminok korlátait mutatja azonban a **VII**³² párnál 100°C-on tapasztalt reakció; hidrogén nélkül, reverzibilis reakcióban az amin részlet α -pozíciójából hidrid absztrakció történt. A **VIII**⁵³ párban Lewis bázisként a **76** Hantzsch-észter származékot alkalmazták, s így reverzibilis módon hasították a hidrogént. Különböző zsúfolt iminekkal képzett **IX**^{30, 36, 54}

FLP-ok is hasították a hidrogén molekulát, illetve redukálódtak aminná, amelyek szintén képesek voltak a hidrogénhasításában LB-ként részt venni. A trisz-(pentafluorofenil)borán (**5**) különböző α -szubsztituált kinolinokkal is képeztek FLP párokat, s ezek tetrahidrokinolin származékokká redukálódtak a hidrogénhasítás után.^{29a} Ezekkel a kutatásokkal egyidőben mi is foglalkoztunk a kinolinok redukciójával, az ezzel kapcsolatos eredményeinket a dolgozat második felében tekintjük át. A **XI**⁵⁵, **XII**³⁵ és **XIII**⁵⁶ párok azt mutatják, hogy zsúfolt metallocén alapú bázisok is alkalmazhatók FLP kémiaiában. A **XIV**⁵⁷ pár különlegessége, hogy Lewis bázisként nem foszfor- vagy nitrogénatom nemkötő elektronpárja, hanem szénatomé, egy stabil karbéné szolgál (**79**).

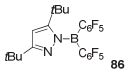
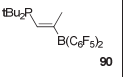
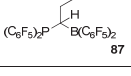
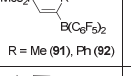
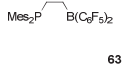
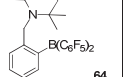
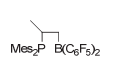
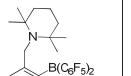
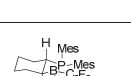
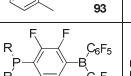
Természetesen az FLP-ok finomhangolása nemcsak a Lewis bázisok változtatásával, hanem a Lewis savak módosításával is lehetséges. A 3. táblázatban a szakirodalomban fellelhető, nem $B(C_6F_5)_3$ (**5**) Lewis sav részletet tartalmazó, intermolekuláris FLP párokat összegezése található.

	LA	LB	H ₂ hasítás	Addíció	Kis molekula megkötése
XV	$PhB(C_6F_5)_2$ (80)	$PtBu_3$ (58)			N ₂ O
XVI	$B(p-C_6F_4H)_3$ (81)	R_3P R = <i>t</i> Bu (58), Cy(82), oTol (83)	irreverz., reverz. R = o-C ₆ H ₄ Me		
XVII	$(C_6F_5)_2B$  $B(C_6F_5)_2$ (66)	 (73)	irreverz., kat. red.		
XVIII	$Al(C_6F_5)_3$ (22)	 (27)		Ar-H akt.	
XIX	$Al(C_6F_5)_3$ (22)	R_3P R = <i>t</i> Bu (58), Cy(82), oTol (83)		acetylénre	
XX	 $B(C_6F_5)_2$ (68)	  kat. red.			
XXI	 (A, 69) vagy  $B(C_6F_5)_2$ (B, 70)	$PtBu_3$ (58)	irreverz., kat. red.		

3. táblázat. Intermolekuláris FLP-k.

A **XV**⁴⁰ hívta fel a figyelmet arra, hogy nemcsak a szélsőségesen erős Lewis savak alkalmazhatók frusztrált párokban dihidrogén-hasításhoz. A **XVI**⁵⁸ pár Lewis sav komponense (**81**) annyiban tér el a B(C₆F₅)₃-től (**5**), hogy benne a három darab para helyzetű fluoratomot hidrogénatom helyettesíti, és így – a számítások szerint 5%-kal kisebb Lewis savassága miatt – a különböző foszfinokkal képzett FLP szobahőmérsékleten reverzibilis módon hasítja a hidrogénmolekulát. A **XVII**⁵⁹ pár Lewis sav komponense (**66**) kétfogú, hidrid „szivacsként” működik. A **XVIII**^{10, 60} és **XIX**^{37a} párok esetén a Lewis sav szerepét nem borán származék tölti be, hanem a szintén három vegyértékelektronnal rendelkező, így vegyületeiben szintén elektronszextettes alumíniumatomot tartalmazó **22** vegyület. Ezek a párok azonban annyira reaktívak, hogy képesek aktiválni még a toluol aromás C-H kötését is, amely reaktivitást már korábban említettünk. A **XX**³⁶ és **XXI**^{29b} párok Lewis savai (**68**, **69** és **70**), a két -C₆F₅-ös csoport mellett, egy-egy királis ligandumot is tartalmaznak. Az (+)- α -pinén részletet tartalmazó Lewis savval (**68**) képzett **XX** párral történő redukcióban – N-(1-feniletill)anilin (**84**) keletkezik a megfelelő ketiminből (**85**) – kismértékű királis indukció is elérhető (13% *ee*). A **XXIA** és **B** párral, két különböző királis katalizátorral a fenti reakcióban 48% (*S*), illetve 79% (*R*) *ee*-t tudtak elérni.

Összekapcsolt, intramolekuláris frusztrált Lewis sav-bázis párokat is előállítottak és vizsgálták ortogonális reaktivitásukat (4. táblázat).

	LA-LB	H ₂ hasítás	Addíció	Kis molekula megkötése		LA-LB	H ₂ hasítás	Addíció	Kis molekula megkötése
1	 86	irreverz., kat. red.			6	 90	irreverz.		
2	 87		olefin, acetilén	Mes-N ₃	7	 91 , 92	irreverz.		
3	 63	irreverz., kat. red.	olefin add., acetilén (sp)CH deprot.	Ph CO ₂ N=C=O Ph N=O Ph N=N=N	8	 64	reverz., kat. red.		
4	 88	irreverz.			9	 93	reverz.		
5	 89	irreverz.		Ph N=C=O	10	 56	reverz. R=Mes, redukció	diszulfid hasítás	

4. táblázat. Intramolekuláris FLP-k.

A **86**⁶¹ rendszer különlegessége, hogy bór-nitrogén kötés van benne, de a nitrogén nemkötő elektronpárja mégsem akadályozza meg a rendszer működését. Ez annak köszönhető, hogy a bórhoz kapcsolódó nitrogén nemkötő elektronpárja a pirazol gyűrű aromás elektron szextettjében vesz részt. A szintén geminális felépítésű **87**⁶² vegyület a hidrogéngázt nem képes hasítani, de acetilén vagy olefin származékokra addicionáltatható, és egy öttagú gyűrű keletkezik. A **63**^{31, 39, 41, 48b, d, g, 63d}, **88**⁶⁴ és a **89**⁶⁵ vegyületekben a vicinális helyzetben lévő Lewis sav és bázis között jön létre az intramolekuláris datív kötés, azonban ez a kötés meglehetősen gyenge, így könnyen disszociál. Vizsgálták a vicinálisan kapcsolt párok telítetlen változatait is: **90**, **91** és **92**.^{31a} A **64**⁶⁶ és **93**⁵² párok a 2003-ban előállított Piers-féle amino-boránnal (**35**) mutatnak rokonságot, azonban már képesek a hidrogénhasítására. Utolsó példaként **56**^{18, 28, 48e, 67} szerepel, amely bár bifunkcionális, a bór- és a foszforatom helyzete miatt, nem intramolekulárisan hasítja a hidrogént, hasonlóan a **91**, **92** vegyületekhez.

3. Célkitűzések

A frusztrált Lewis párok hidrogén aktiválási képességének felfedezése paradigmaváltást hozott a katalitikus hidrogénezési reakciókban; rámutatott, hogy a p-mező elemeinek a felhasználásával is lehet hidrogénező katalizátort készíteni. A kezdetben kifejlesztett katalizátorok azonban túl aktívak voltak, és a sok mellékreakció miatt gyakorlati hasznuk elhanyagolható volt. Így csak megfelelően megválasztott, zsúfolt modell vegyületeket lehetett redukálni, ráadásul e molekulák csak egy telítetlen funkciócsoporttal rendelkeztek. Ennek következtében a kemoselektivitás, illetve regioselektivitás vizsgálatára nem volt lehetőség.

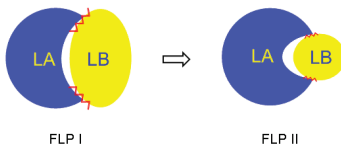
Célul tűztük ki olyan frusztrált Lewis párok előállítását, amelyek kiküszöbölik a korábbi katalitikus rendszerek korlátait, és széleskörű funkciócsoport-toleranciával rendelkeznek. Ezáltal jelentősen bővíthető lenne a redukálható szubsztrátok köre, esetleg tanulmányozhatóvá válna az FLP hidrogénezés szelektivitása. Feltételeztük, hogy ezen kihívások megoldásának a kulcsa, az ún. méretkizárásos elv alkalmazása az FLP kémiában. Így olyan Lewis savak szintézisét terveztük megvalósítani, amelyek savas centrumának közvetlen környezetébe már csak a legkisebb molekula, a hidrogén fér be, így biztosítva az FLP-ok megfelelő szelektivitását.

4. Eredményeink

4.1 A méretkizárás elvének felhasználásával tervezett frusztrált Lewis párok kémiaja

4.1.1 A Lewis sav komponens tervezése és előállítás

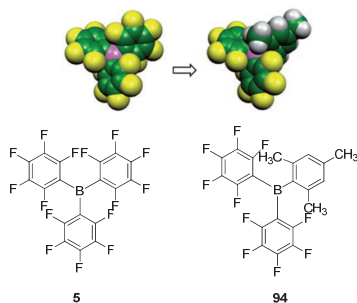
A frusztrált Lewis párokkal végrehajtható számos reakció közül a dihidrogén heterolízise csupán csak egy reakció a sok közül, s ráadásul termodinamikai szempontból nem a legkedvezőbb a hidrogénmolekula relatíve erős kötése miatt. Így igazi kihívást jelent olyan FLP katalizátor kifejlesztése, amely szelektíven hidrogénező katalizátorként működik, és a molekulában jelenlevő egyéb funkcionalitások nem zavarják működését, vagy éppenséggel nem lépnek reakcióba az FLP-ral. További nehézséget jelent a katalizátor Lewis sav komponensének „hard”, azaz kemény jellege, így a közönséges szerves molekulákban levő Lewis bázisos részlettel ez a savas centrum készségesen datív komplexet képezhet. Ez pedig nyilvánvalóan a katalizátor irreverzibilis gátlását jelenti. Ennek a számos szempontból paradox helyzetnek a megoldására felvetettük azt, hogy az FLP szelektivitási problémáját nem elektronikus, hanem sztérikus tényezők segítségével lehetne megoldani. A megoldás kulcsa a hidrogénmolekula méretéből adódik, miután a reakcióban résztvevő molekulák közül ez a legkisebb. Így olyan Lewis sav kialakítását szerettük volna megvalósítani, amelynek az aktív centrumaihoz már csak a hidrogénmolekula fér oda, így a méretkizárás miatt más zavaró reakciók nem valósulhatnak meg. Miután a Lewis sav és bázis zsúfoltsága együtt szolgáltatja a frusztrált pár kialakulásához szükséges sztérikus feszültséget, a bóratom körüli szubsztátok méretének növelésével párhuzamban csökkenthetjük a Lewis bázis centruma körül lévőket (20. ábra).



20. ábra. A „hagyományos” és a „méretkizárt” FLP rendszer

Arra gondoltunk, hogy az egyik aromás gyűrű orto helyzetében tovább növelnénk a szubsztituens térigényét. Ezáltal megakadályozhatnánk vagy csökkenthetnénk a bóratomnak az átlagos méretű Lewis bázisokkal való komplexálás képességét, másrésztől mintegy leárnyékolva a bóratomot, gátolható lenne pl. az olefinkötésre történő „frusztrált” addíció. Ennek következtében, egyedülálló módon, lehetőségünk nyílna az FLP hidrogénezések kemoselektivitásának a vizsgálatára.

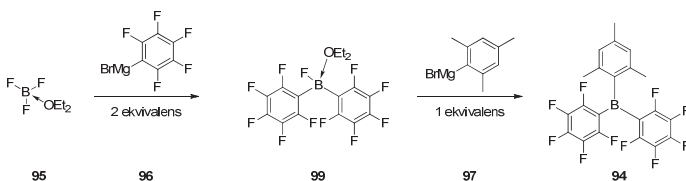
A fentebb vázolt gondolatmenet után a meztit csoportot is tartalmazó MesB(C₆F₅)₂ (**94**)⁶⁸ mint lehetséges hidrogénező katalizátor tesztelése mellett döntöttünk (21. ábra). A beépített meztit csoportnak két fontos hatása is van. Egyrészt az orto-metilcsoportok miatt kevésbé hozzáférhető a bóratom, másrészt csökken a bóratom Lewis-savassága. Ez utóbbi elektronikus, illetve szterikus okokra vezethető vissza: az elektronikus ok az, hogy az elektronszívó -C₆F₅ csoportot az elektronküldő meztit csoportra cseréltük le, a szterikus pedig, hogy az orto helyzetű metilcsoportok tovább növelik az ún. előoldali (F)- és hátoldali (B) feszültséget, amely a Lewis bázissal való komplexálódás során a tetragonális geometria kialakulásakor lép fel. Amíg a bóratom körüli szterikus zsúfoltság a funkciócsoport-toleranciát biztosítja, addig a csökkent Lewis-savasság a hidrogénhasítás után képződött borohidrid redukciós potenciálját növeli.



21. ábra. Funkciócsoport-toleranciával rendelkező FLP katalizátor tervezése.

A MesB(C₆F₅)₂ (**94**) előállításakor bór-trifluorid-éterátból (**95**) indultunk ki, amelyhez a penta-fluor-bróm-benzolból képzett Grignard reagenst (**96**) csepegtettük

hozzá, majd pedig a bróm-mezitilénből kialakított Grignard reagenst (**97**). A reakcióelegyet szárazra párolva, majd forró hexánnal extrahálva a tiszta **94** boránt kaptuk, amelyet esetenként tovább tisztítottunk szublimációval (22. ábra). Ennek a módszernek az előnye a lítiumorganikus módszerhez képest, hogy elkerüljük a -20°C felett robbanékony $\text{C}_6\text{F}_5\text{Li}$ komponenst, illetve bór-trifluorid-éterátot (**95**) – a bór-trikloridhoz (**71**) vagy bór-tribromidhoz (**98**) képest kisebb reaktivitása miatt – használva nyomokban sem keletkezik trisz(pentafluorfenil)-borán (**5**).



22. ábra. A $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ (**94**) szintézise.

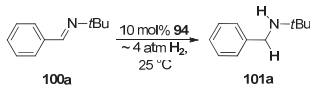
4.1.2 A $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ (**94**)-nal katalitikusan aktív frusztrált párt alkotó Lewis bázis keresése

A sztérikusan és elektronikus finomhangolt **94** Lewis sav mellé párnak egy amin Lewis bázist kerestünk, mivel azok kevésbé érzékenyek oxidációra, mint a foszfinok, illetve kereskedelmi forgalomban olcsón, nagy választékból vásárolhatóak.

A katalitikus hidrogénezés tanulmányozása mellett a **94** Lewis sav bór központi atomjának hozzáférhetőségéről is szeretnénk volna információt nyerni, így különböző sztérikus igényű alifás aminokkal képzett párait vizsgáltunk -25°C -on NMR spektroszkópiával (5. táblázat). A szabad, elektronhiányos, trigonális mezitil-borán (**94**) ^{10}B NMR-ben adott jele deuterált toluolban 70,1 ppm, a datív komplexé pedig 0 ppm körüli érték.

A katalitikus modell reakciónak az *N*-tercbutil-benzaldimin (**100a**) redukcióját próbáltuk meg a Lewis sav-bázis párijainkkal. A reakciókat kb. 4 atm hidrogén nyomáson, deuterált benzolban szobahőmérsékleten végeztük. Az előkísérletekből tudtuk, hogy önmagában a **94** borán az *N*-tercbutil-benzaldimin (**100a**) redukcióját nem tudja katalizálni, feltehetően a szubsztrát fokozott sztérikus igénye miatt. Valószínűleg nem

tudott kialakulni olyan FLP, amelyben a hidrogénhasításhoz a szükséges B-N távolság állna rendelkezésre.



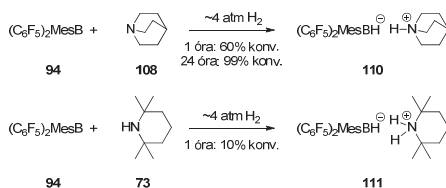
Sorszám	Lewis bázis (LB)		$\delta(^{10}\text{B})/\text{ppm}$	Hozam (%)
1		102	-4,3	0
2		103	70,5	5
3		104	70,1	0
4		73	70,1	2
5		105	68,3	2
6		106a	0,5	2
7		106b	68,1	3
8		106c	69,3	1
9		108	67,8	48
10		109	66,1	100

5. táblázat. Meztitl-boránnal (**94**) képzett Lewis párok vizsgálata

Ez arra ösztönzött bennünket, hogy különböző térigényű és bázicitású aminoknak, mint Lewis bázisoknak a hatását vizsgáljuk az FLP hidrogénezési folyamatban. A **102** primer aminnal hagyományos Lewis addukt képződött a ^{10}B NMR eltolódás alapján, amely idővel kikristályosodott a deuterált oldószerből, illetve a **100a** redukcióját sem katalizálta. Ezzel ellentétben a nagyobb méretű **103**, **104**, **105** és **73** aminokkal az NMR spektrumok szerint a szabad LA és LB felé erősen eltolódott egyensúly jött létre. Mindazonáltal ezek a párok csak kis katalitikus aktivitást mutattak. Ezután a kisebb térigényű, planáris kinolin bázisokat (**106a-c**) próbáltuk ki. Míg a kinolin (**106a**) esetén pont 1-1 arányú egyensúlyban volt a szabad és a datív kötésben lévő populáció, addig 2-es (**106b**) vagy 8-as pozícióban szubsztituenssel rendelkező kinolinok (**106c**) esetén már erősen a szabad LA/LB irányába tolódott el az egyensúly. A katalitikus aktivitás azonban

ezeknél a pároknál sem volt számottevő. Végül a kisméretű és erősen bázikus kinuklidinnel (**108**) és DABCO-val (**109**) képzett páraink mutattak kiemelkedő katalitikus aktivitást. A kevésbé bázikus DABCO-val (**109**) már szobahőmérsékleten teljes konverzióval kaptuk a **100a** iminből a **101a** aminet.

A katalitikusan aktív FLP-k közül a kinuklidint (**108**) tartalmazót választottuk a hidrogénhasítás *in situ* NMR vizsgálatára. A **94/108** frusztrált pár deuterált brómbenzolos oldatát 4 atm H_2 nyomáson kevertettük bombacsőben, hogy tanulmányozzuk a **110** ammónium hidridoborát keletkezését (23. ábra). A toluollal ellentétben, a megfelelően poláris deuterált brómbenzolból nem vált ki olajként a képződött **110** sópár. A **110** vegyület -22,1 ppm ^{10}B eltolódása jól egyezett az irodalmi adatokkal. Továbbá a ^{19}F spektrum eltolódásai is megfeleltek egy tetrakoordinált anionos boráténak.^{21,58} A 1H NMR spektrumban 3,89 ppm-nél található 107 Hz-es csatolási állandójú csúcs pedig megfelelt a B-H részletnek, illetve a $^1J(^{11}B-^1H)$ csatolás alapján várt csatolási állandónak.

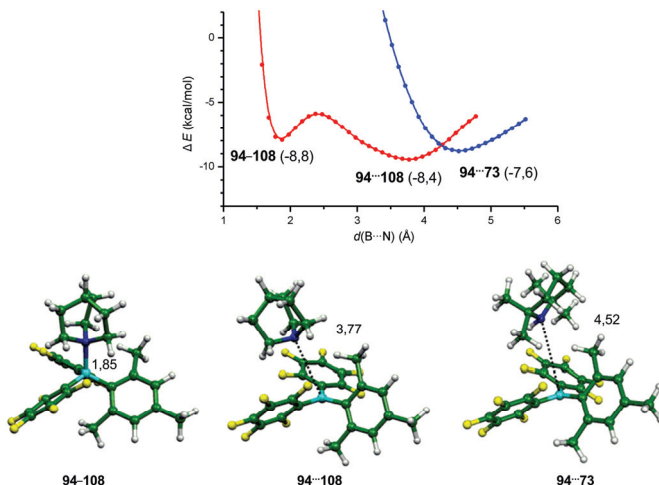


23. ábra. **94/108** és **94/73** pár reakciója hidrogéngázzal.

A katalitikus teljesítményükkel párhuzamosan az *in situ* NMR hidrogénhasítási kísérletekben is jelentős különbséget mutatott a MesB(C₆F₅)₂/HTMP (**94/73**) és MesB(C₆F₅)₂/kinuklidin (**94/108**) pár. Míg egy óra alatt a HTMP-s **94/73** párral 10% konverziót értünk el, addig a kinuklidines **94/108**-sel már 60%-ot (23. ábra). A fenti eredmények alátámasztják a Lewis sav és bázis külön-külön történő optimalizálásának fontosságát.

Ezután elméleti kémiai számítások segítségével vizsgáltuk, hogy az általunk előállított frusztrált rendszer képezhet-e frusztrált előkomplexet, illetve a hidrogénhasítás a javasolt kooperatív módon történik-e.

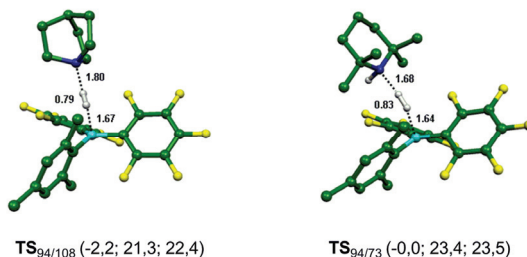
A **94/108** + H₂ és **94/73** + H₂ rendszereken kivitelezett kvantumkémiai számítások szerint mindkét párnál létrejöhet gyenge kölcsönhatásokkal összetartott frusztrált komplex, amelyekben az aktív centrumok megfelelően pozicionáltak. Ezen rendszerek legstabilabb konformációinak kölcsönhatási energiája (-8,4 és -7,6 kcal/mol a **94/108** és **94/73** párokra) hasonló a korábban tanulmányozott rendszerekéhez. Mindamellet a bázisok méretbeli különbségének nagy a hatása, ezt jól mutatja a B-N kötés potenciálisenergia-görbéje (24. ábra).



24. ábra. Felül a M05-2X/6-31G* szinten számolt potenciálisenergia-görbe a **94** borán és a **108** és **73** bázis kölcsönhatására. Az energiaminimumon M05-2X/6-311++G** szinten számolt kölcsönhatási energiák zárójelben vannak feltüntetve, illetve alatta a minimumokhoz tartozó szerkezetek a fontosabb kötéstávolságokkal.

Széles B-N távolság-tartományban alakulhat ki kedvező kölcsönhatás a kisméretű kinuklidin (**108**) és a **94** borán között, sőt a datív addukt is azonosítható a potenciálisenergia-felületen, a frusztrált komplexhez hasonló energiataralommal. Ezzel ellentétben a **94-73** pár között már aránylag nagy B-N távolság esetén is taszítóvá válik a

kölcsönhatás, ez ronthatja a kooperatív $\text{bázis} \rightarrow \sigma^*(\text{H}_2)$ és $\sigma(\text{H}_2) \rightarrow \text{borán}$ donációk hatékonyságát. A számítások, jó egyezésben a kísérleti eredményekkel, azt mutatták, hogy a **94-73** pár hidrogénhasításánál az átmeneti állapotra számolt energia 2,2 kcal/molal nagyobb, mint a **94-108** + H_2 reakcióra (25. ábra).



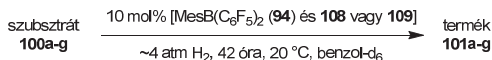
25. ábra. A **94/108** és **94/73** párok H_2 hasításának optimalizált átmeneti állapotai. A választott kötéstávolságokat Å-ben tüntettük fel, zárójelben pedig a relatív elektronos energiát, gáz-, illetve folyadékfázisú szabadentalpia értékeket (kcal/mol) a szabad reaktánsokhoz viszonyítva (bázis + **94** + H_2).

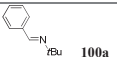
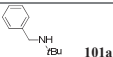
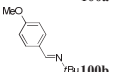
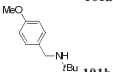
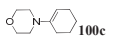
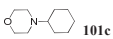
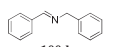
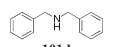
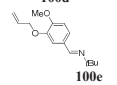
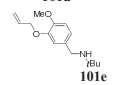
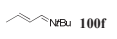
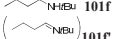
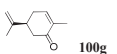
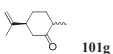
4.1.3 A sztérikusan finomhangolt frusztrált Lewis párok szelektivitásának és funkcióscsoport-toleranciájának vizsgálata

A hidrogénezési előkísérletek során legjobbnak mutatkozó MesB(C₆F₅)₂/kinuklidin (**94/108**) és MesB(C₆F₅)₂/DABCO (**94/109**) frusztrált párok alkalmazhatósági körét, hidrogénezési reakciókban mutatott funkcióscsoport-toleranciáját és esetleges szelektivitását kezdtük el vizsgálni megfelelő szusztrátok segítségével. Elsőként olyan imineket és énaminokat választottunk (6. táblázat, 1-4. sor), amelyeket már sikerrel redukáltak intramolekuláris FLP-okkal.⁶⁶ Tapasztalataink azt mutatták, hogy az intermolekuláris rendszereink is képesek voltak e szubsztrátok redukciójára.

A metoxi funkcióscsoporttal rendelkező imint (**100b**) anélkül alakítottuk aminná, hogy éter részleten demetiléződés történt volna. Megfigyeltük továbbá, hogy a borán nem koordinálódott irreverzibilis módon a Lewis-bázisos metoxi részlethez

(6. táblázat, 2. sor), így végbement a katalitikus folyamat. A sztérikusan jobban hozzáférhető énamin (**100c**) és benzil-imin (**100d**) szintén mellékreakció nélkül redukálódott, bár a hozam LB függő volt, valószínű, hogy a kevésbé zsúfolt szubsztrátok mérsékelten gátolták a bóratomot (6. táblázat, 3-4. sor).



Sorszám	Szubsztrát	Hozam 108 LB (%)	Hozam 109 LB (%)	Termék
1	 100a	81	100	 101a
2	 100b	75	98	 101b
3	 100c	73	92	 101c
4	 100d	49	16	 101d
5	 100e	72	100	 101e
6	 100f	97	24 (33)	 101f
7	 100g	polim.	87 (5 nap)	 101g

6. táblázat. Hidrogénezési reakciók a **94/108** és **94/109**

FLP párok funkcióscsoport-toleranciájának és
szelektivitásának vizsgálatára.

Ezt követően olyan szubsztrátokat választottunk ki, amelyeket még nem tudtak ezidáig redukálni FLP katalizátorokkal. Igazi kihívás volt az alliloxi részlet tartalmazó **100e** imin redukciója. Példa nélküli, hogy sem dezallileződés, sem „frusztrált” addíció a kettős kötésre nem történt. Így módunkban állt elsőként az FLP-ok kemoselektivitását tanulmányozni. Megfigyeltük, hogy nagyfokú szelektivitás mutatkozik, mivel a nem

aktivált kettős kötés nem redukálódott (6. táblázat, 5. sor). Ezen eredményeink igazolták az általunk előállított új intermolekuláris FLP katalizátorok (**94/108**, **94/109**) funkciócsoport-toleranciáját is.

A kemoszelektivitást vizsgáltuk az olefin kötést is tartalmazó krotil-imin (**100f**) redukciójával, de mind az imin funkció, mind az aktivált kettős kötés telítődött a **94/108** pár használata esetén (6. táblázat, 6. sor). Itt is Lewis bázis függő volt a hidrogénezés hatékonysága, és a kevésbé aktív **94/109** pár esetén nem csak a konverzió csökkent, hanem közttermékként azonosított **101f** butiraldimint is ki tudtuk mutatni a reakcióelegyből. Végül az átmenetifém-katalizált hidrogénezések jól ismert modellvegyületének, a karvonnak (**100g**) vizsgáltuk FLP-ral katalizált hidrogénezését. A hagyományos palládium- vagy platinakatalizált hidrogénezéssel ellentétben a **94/109** FLP párt használva az aktivált kettős kötés telítődött (6. táblázat, 6. sor), és a dihidrokarvon (**101g**) volt az egyedüli termék. Tehát nem tudtuk megfigyelni az átmenetifém katalízis kísérő melléreakció egyikét sem, mint pl. olefin migráció, aromatizáció vagy terminális olefintelítődés.

Ezen eredmények alapján a katalitikusan aktív FLP-okra, mint megújuló borohidrid ágensekre tekinthetünk. Míg a korábban leírt FLP-kal csak elektronús énaminokat redukáltak, elsőként tudtunk telíteni elektronban szegény kettős kötést a karvon (**100g**) és a krotil-imin (**100f**) esetében.

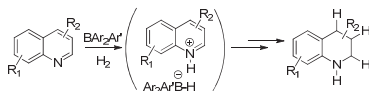
4.2 Kinolinszármazékok heteroaromás gyűrűjének katalitikus, fémmentes redukciója

4.2.1 A „méretkizárás elve” alapján tervezett FLP-kal redukálható szubsztrátkör kiterjesztése

A méretkizárás elve alapján tervezett frusztrált párok gyakorlati alkalmazhatóságának további kiterjesztésére kinolinok 1,2,3,4-tetrahidro-kinolin származékká történő redukcióját vizsgáltuk. A kinolinszármazékok alkaloid- és gyógyszerkémiában⁶⁹ betöltött jelentős szerepe miatt számos hidrogénezési eljárást fejlesztettek ki, amelyekben homogén vagy heterogén átmenetifém katalizátorokat

használtak, gyakran igen nagy hidrogénnyomás mellett.⁷⁰ A módszer gyakran nem szelektív, például gyakori gond az aril-halogének dehalogénezési reakciója a hidrogénezés körülményei között. Kiegészítő, alternatív módszerként használtak borohidrideket,⁷¹ redukáló fémeket,⁷² Hantzsch-észtereket^{73,74} és szilánokat⁷⁵ redukálószerként. Bár ezekre a reakciókra nagyobb funkciócsoport-tolerancia jellemző, mindazonáltal alacsony az atomhatékonyságuk, és nagymennyiségű mellékterméket termelnek.

A fent felsorolt módszerek előnyeit szeretnénk volna ötvözni oly módon, hogy hidrogéngázt használunk redukálószerként, amelyet FLP rendszer segítségével regenerálható borohidriddé alakítjuk, így egyúttal minimalizáljuk a melléktermékek képződését is. A korábbi kísérletekből már tudtuk, hogy a kinolin (**106a**) a MesB(C₆F₅)₂ (**94**) boránnal képes a hidrogén heterolitikus hasítására (31. oldal, 5. táblázat), és elképzelhetőnek tartottuk, hogy a keletkező kinolínium-borohidrid só további redukcióval a redukált heteroaromás gyűrűt eredményezi (28. ábra).

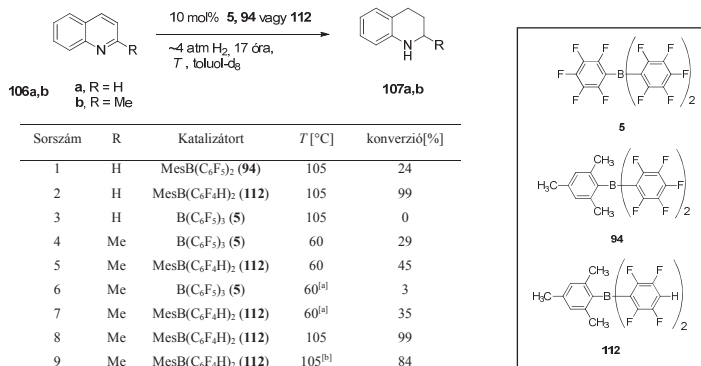


28. ábra. Kinolinszármazékok fémmentes hidrogénezése sztérikusan zsúfolt borán segítségével.

A korábban általunk az FLP kémiába bevezetett **94** katalizátor optimalizálására modellreakciónak a kinolin (**106a**) és 2-metil-kinolin (kinaldin, **106b**) redukcióját választottuk. Kiderült, hogy a reakció szobahőmérsékleten és 70°C-on is nagyon lassú, de 105°C-on végrehajtva már mérsékelt hozammal lehetett redukálni a kinolint (7. táblázat, 1. sor). A konverziókat ¹H NMR spektroszkópiával állapítottuk meg.

Ezt az elgondolást azonban Stephan és kutatócsoportja is megfogalmazta velünk párhuzamosan, és a trisz-(pentafluorofenil)borán (**5**) kinolinokkal képzett frusztrált párját használták a hidrogén heterolitikus aktiválásra és heteroaromás gyűrű redukációjára.^{29a} Az **5** borán hozzáférhetősége miatt azonban csak a 2-es vagy 8-as pozícióban szubsztituált kinolinszármazékokat tudták redukálni, így az alapváz, a kinolin (**106a**) redukciója

számukra továbbra is kihívás maradt, illetve sem funkciócsoport-toleranciáról, sem szelektivitásról nem számoltak be.



7. táblázat. Kinolin (**106a**) és 2-metilkinolin (**106b**) fémmentes katalitikus redukciója.

A módszer hatékonyságát növelendő, új módosított szerkezetű Lewis sav előállítását tűztük ki célul, mivel feltételeztük azt, hogy az alacsony konverzió a **94** borán érélyes reakciókörülmények közötti bomlásának eredménye. Stephan csoportjának munkájából ismert volt, hogy a pentafluor-fenilgyűrű para helyzetű fluoratomja érzékeny aromás nukleofil szubsztitúcióra.⁷⁶ Úgy gondoltuk, hogy – a para helyzet reaktivitását csökkentve – lecserélve a fluort hidrogénatomra, robusztusabb, kevésbé érzékeny katalizátorhoz jutunk. Igazolva a módosítás szükségességét, az így kapott kissé gyengébb Lewis savval, a MesB(C₆F₄H)₂-el (**112**) már teljes konverziót értünk el (7. táblázat, 2. sor). Ezzel párhuzamosan az FLP-területen előszeretettel használt B(C₆F₅)₃ (**5**) Lewis savval is megpróbáltuk redukálni a kinolint (**106a**), de nem jártunk sikerrel, valószínűleg a létrejött erős datív kötés miatt (7. táblázat, 3. sor). Ha a sztérikus tényezők által gyengítettük a datív kötést, például a kettes helyzetben egy metil csoporttal szubsztituált kinolint, a kinaldint (**106b**) próbáltuk redukálni, akkor már FLP katalizátorként működött

az **5** borán, mint ahogy azt Stephanék is leírták (7. táblázat, 4. sor). Ezután a sztérikusan zsúfoltabb **112** boránnal is sikeresen tudtuk redukálni a kinaldint (7. táblázat, 5. sor). Az először általunk előállított $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_4\text{H})_2$ (**112**) Lewis savnak a robusztusságán kívül másik előnyös tulajdonsága, hogy levegő nedvességtartalmával viszonylag lassan reagál, és így akár 30 perc levegőn eltöltött idő után sem veszített sokat a katalitikus aktivitásából (7. táblázat, 7.,9. sor). Ugyanennyi idő alatt a $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (**5**) boránnak – a vízmolekulákkal, mint Lewis bázissal történő reakció miatt - szinte teljesen megszűnt a katalitikus aktivitása. Ennek azért van gyakorlati haszna, mert így lehetővé vált a borán inert technikát nem igénylő bemérése, illetve alkalmazása.

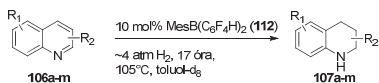
Bár a kinolin megfelelőnek bizonyult, mint LB komponens a hidrogén aktiválására, vizsgáltuk más Lewis bázisok jelenlétében is a kinolin katalitikus redukcióját (8. táblázat). A hidrogén bevezetése előtt a kinolin (**106a**) - borán (**112**) rendszerhez kisméretű bázisokat adtunk majd a kísérlet után a hozamokat ^1H NMR-rel állapítottuk meg. Megfigyeltük, hogy a segéd bázisok alkalmazása nem előnyös, a kinolin redukciója lelassult, valószínűleg versengés folyt a boránért a különböző bázisok között.

Sorszám	Bázis	Hozam (%)
1	Nincs	99
2	 109	29
3	 108	24
4	 113	13

8. táblázat. Hozzáadott LB-hatása a kinolin (**106a**) redukciójára.

4.2.2 A kinolinszármazékok redukciójának funkcióscsoport-tolerancia vizsgálata

Miután a kinolin (**106a**) és kinaldin (**106b**) heteroaromás gyűrűjét sikeresen redukáltuk, vizsgáltuk különböző kinolinszármazékok szubsztituenseinek a **112** Lewis sav katalitikus aktivitására kifejtett hatását. A redukált termékeket flashkromatográfiával tisztítottuk, s az izolált termelési értékeket a 9. táblázatban adtuk meg. A metil (**106b, c**), illetve fenil (**106d**) szubsztituenseket jelenlétét jól tolerálta a Lewis sav **112**, és kitűnő konverzióval alakítottuk ezeket tetrahydro-származékaikká (9. táblázat, 1.-3. sor). Az akridin (**106e**) – a három konjugált aromás gyűrűje miatt – csak dihidro származékká (**107e**) redukálódott. E vegyület azonban izolálása során könnyedén oxidálódott, ezért a reakcióelegyből NMR-rel megállapított hozamot adtuk meg (9. táblázat 5. sor). Az aril vagy alkil szubsztituensek mellett metoxi csoportot tartalmazó kinolinszármazékokat (**106f, g**) is sikeresen telítettünk fémmentes rendszerünkkel, és a magas hőmérséklet ellenére nem tapasztaltunk mellékreakciót (pl. demetileződést) (9. táblázat, 6.-7. sor). Az FLP katalizált hidrogénezéssel halogénezett kinolinokat tudtunk a megfelelő halogénezett tetrahydro-kinolin származékaikká alakítani mindenféle mellékreakció nélkül (9. táblázat, 8.-10. sor). Ez a kemoselektivitás is bizonyítja az FLP katalízis gyakorlati jelentőségét, illetve számos előnyét a napjainkban használt módszerekkel szemben. Végül különböző sztíril származékok kihívást jelentő fémmentes redukcióját vizsgáltuk (9. táblázat, 11.-13. sor). Arra szerettünk volna választ kapni, hogy konjugált olefin kötés redukálható e szimultán a heteroaromás gyűrűvel. Megfigyeltük, hogy az aktivált pozícióban lévő olefin kötést tudtunk redukálni a heteroaromás gyűrűjének FLP hidrogénezése mellett (9. táblázat, 11., 12. sor). A kettős kötés viszont érintetlen maradt a redukció során, ha nem volt polarizálva elektronszívó vagy küldő szubsztituenssel (9. táblázat, 13. sor).



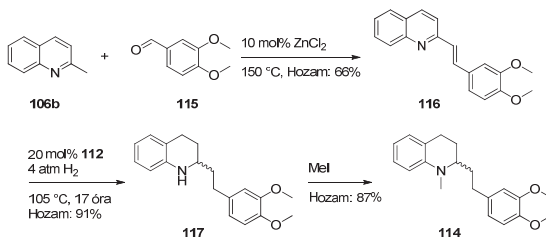
Sorszám	Szubsztrát	Termék	Hozam ^[a] [%]
1			80
2			86
3			84
4			93
5			107 ^[b]
6			63
7			79
8			82
9			80
10			84
11			82
12			79
13			78

[a] Flashkromatográfia utáni izolált hozam. [b] A termék oxidációja miatt a hozamot ¹H NMR spektroszkópiával állapítottuk meg.

9. táblázat. Kinolinszármazékok FLP hidrogénezésének szelektivitás és funkcióscsoport-tolerancia vizsgálata.

4.2.3 (rac)-Cuspareine (114) egyszerű szintézise

Végül demonstrálni szeretnénk volna az FLP hidrogénezés hasznosságát a természetes vegyületek szintézisében is. Így megkíséreltük csupán három lépésben előállítani egy, a természetben előforduló alkaloid, a Cusparein^{74, 77} racém elegyét (**114**) (29. ábra).



29. ábra.(rac)-Cuspareine (**114**) három lépéses totálszintézise.

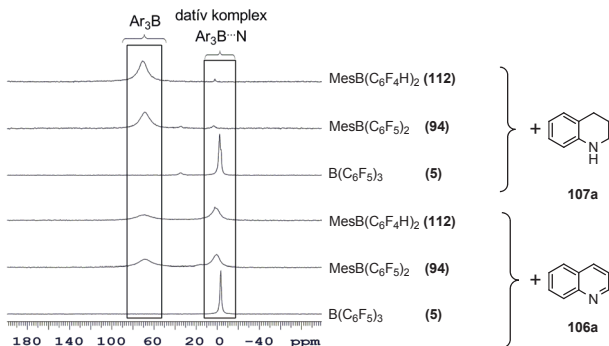
A szintézis első lépése a kinaldin (**106b**) és a veratrumaldehyd (**115**) ZnCl_2 katalizálta kondenzációja. Ezt követően kihasználtuk az FLP katalízis nyújtotta lehetőséget és szimultán redukáltuk 2-sztiril-kinolin származék (**116**) heteroaromás gyűrűjét és olefin részletét. Végezetül a tetrahidrokinolin származékot (**117**) metiljoddal metileztük, majd tisztítás után a három lépésre vonatkoztatva 52% hozammal kaptuk a racém Cuspareine-t (**114**).

4.2.4 Kinolin (106a), tetrahidrokinolin (107a) és az 5, 9a és 112 boránok között kialakuló kölcsönhatások vizsgálata NMR spektroszkópia és elméleti kémiai számítások segítségével

Miután különböző kinolin származékokat sikeresen redukáltunk a „méretkizárás elve” alapján előállított Lewis sav komponensünkkel, kíváncsiak voltunk rá, hogy milyen kapcsolat van a reaktivitás és a datív kötés kialakításának képessége között.

¹⁰B NMR spektrumok segítségével vizsgáltuk a boránok (**5**, **9a**, **112**) kölcsönhatását kinolinnal (**106a**), illetve tetrahidro-kinolinnal (**107a**). A 30. ábrán

összegeztük a kapott spektrumokat, amelyekben nyomon követhető a szabad borán (~70 ppm) és a datív kötésben (~0 ppm) lévő populáció aránya.⁷⁸

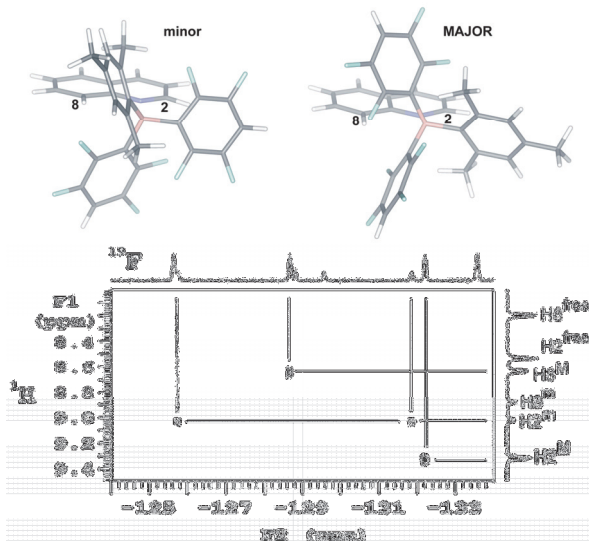


30. ábra. Az **5**, **94**, **112** Lewis savak és a **106a**, **107a** Lewis bázisok keverékeinek ¹⁰B NMR vizsgálata.

A **106a** szubsztrát és a **107a** termék is klasszikus, erős datív kötést alakított ki az **5** borán könnyen hozzáférhető bóratomjával (30. ábra). Ezzel ellentétben mindkét általunk előállított és nehezebben megközelíthető bór atomot tartalmazó Lewis sav (**94**, **112**) a kinolinnal (**106a**) egy-egy arányban képzett datív párt és szabad LA/LB-t. Bár a datív komplex nem képes a hidrogén aktiválására, mégis a Lewis párok ilyen módú önszerveződése komoly szerepet játszhat a hidrogénhasításban. Ez jó egyezésben van azzal a korábbi eredményünkkel, hogy azok a frusztrált párok működtek a legjobban, ahol a legnagyobb diamágneses irányú ¹⁰B eltolódását mértük a **94** Lewis savnak (31. oldal, 5. táblázat). A Lewis sav **94**-DABCO (**109**) kombinációjánál a bór eltolódás 70,5 ppm-ről 66,8 ppm-re változott, valószínűleg a gyors egyensúlyban jelen lévő datív addukt miatt, mely kulcsszerepet játszhat a komponensek megfelelő orientációjában. Az 30. ábrán bemutatott Lewis sav-bázis párok NMR vizsgálatából kiderült, hogy az **5**, illetve a **94**, **112** közötti jelentős reaktivitásbeli különbség a kinolin (**106a**) redukciójánál abból adódhatott, hogy a kinolin nitrogénatomja eltérő mértékben deaktiválta a különböző szterikus zsúfoltságú Lewis savakat.

A termék tetrahidro-kinolin (**107a**) kölcsönhatását is tanulmányoztuk az **5**, **94**, **112** Lewis savakkal, és az **5** kivételével a másik kettőnél erőteljesen a szabad populációk irányába volt eltolva az egyensúly. Így a **94** és **112** borán használatakor a termékátlás is elkerülhető.

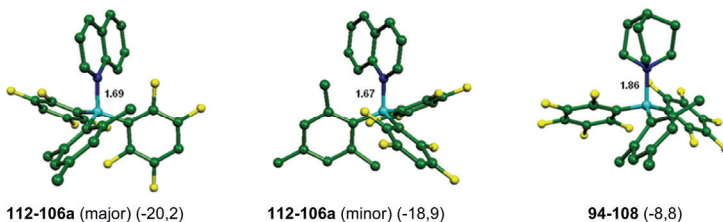
A különböző hőmérsékleten felvett ^1H és ^{19}F NMR kísérletek is alátámasztották az **112-106a** datív komplex létezését. A szabad forma és a datív addukt közt létrejövő dinamikus egyensúly miatt szobahőmérsékleten a ^1H és ^{19}F NMR spektrumokban a jelek túlságosan kiszélesedtek, ezért nem lehetett belőlük szerkezeti információt nyerni. Mindazonáltal a datív komplex populációja válik dominánssá, ha lecsökkentjük a hőmérsékletet -15°C -ra. Alacsony hőmérsékletű ^{19}F - ^{19}F DQF-COSY, ^{19}F - ^1H HOESY és ^{19}F - ^1H heteronukleáris COSY kísérletek⁷⁹ segítségével állapítottuk meg a két datív komplex szerkezetét.



31. ábra. A **112-106a** gradiens kiválasztott ^{19}F - ^1H heteronukleáris COSY spektrum releváns részletei (564.2 MHz, -15°C , 48 mmol **112** és 70 mmol **106a** oldva 700 μl toluol- d_8).

A ^{19}F - ^1H -COSY mintázata alapján sikerült különbséget tenni a major és minor diasztereomer datív addukt között. A minor adduktnál két, téren átható fluor korrelációt találtunk a kinolin H2 hidrogénjéhez. Csak a major komponensnél észleltünk térbeli ^{19}F - ^1H kapcsolatot a kinolin H8 hidrogénatomjához (31. ábra).

A DFT számítások szerint a **112-106a** datív komplex mindkét izomere minimumként azonosítható a potenciális energia felületen, s ezen specieszek 20,2 kcal/mol-lal (major) és 18,9 kcal/mol-lal (minor) vannak a disszociációs limit alatt (**112** + **106a**) (32. ábra). Az aránylag csekély kötődési energia jellemző a kölcsönhatás feszült jellegére és egyenes következménye a megnövekedett B-N távolságnak. Az optimalizált szerkezet alapján a sztérikus zsúfoltság úgy minimalizálódik a planáris bázis és a **112** borán között, hogy vagy a meztil-, vagy az egyik $\text{C}_6\text{F}_4\text{H}$ - csoport a B-N datív kötéssel párhuzamosan áll be. A kinolinoktól eltérő, gömb alakú bázisokkal (**108**, **109**) kevésbé stabil datív komplex alakulhat csak ki a megnövekedett előoldali (F) feszültség miatt, melyet a nagy térkitöltésű csoportok okoznak azáltal, hogy akadályozzák a bázis koordinációját a boratómhoz.



32. ábra. A **112-106a** major és minor izomerek és az előzőleg tanulmányozott **94-108** komplex optimált szerkezete. A komplexeknél feltüntettük a B-N kötéstávolságot (Å), és zárójelben az energiakülönbséget (kcal/mol) a szeparált monomerekhez képest.

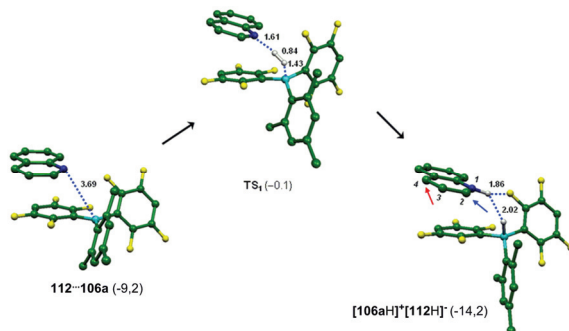
Összefoglalva elmondható, hogy a Lewis sav-bázis párok szerkezetéről szerzett információink segítségünkre lehetnek a megfelelő FLP katalizátor kiválasztásában, feltéve hogy a hidrogénhasításhoz szükséges Lewis savasság és bázikusság adott.⁸⁰ A fenti eredmények rávilágítanak arra is, hogy a frusztrált komplex tervezésekor fontos

figyelembe venni, hogy szükséges feltételként a szabad és datív kötésben lévő párok egyensúlyára van szükség.

4.2.5 Kinolinok fémmentes katalitikus redukciójának vizsgálata elméleti kémiai számítások segítségével

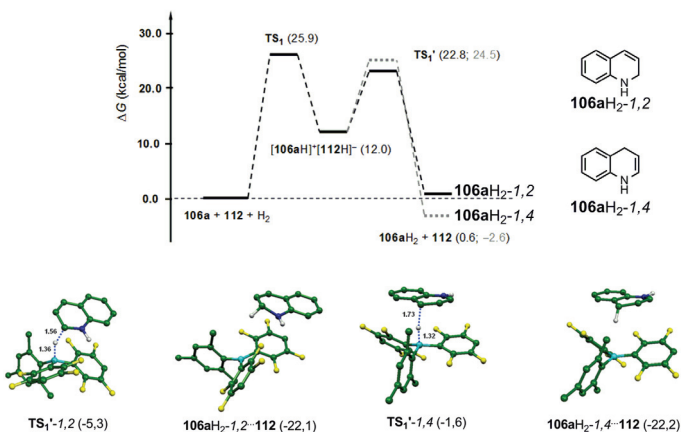
A kinolinok FLP redukciójának a mechanizmusát DFT számítások, illetve deuterálási kísérleteket segítségével próbáltuk feltárni. A redukció katalitikus ciklusa valószínűleg az FLP hidrogénaktiválással indul, amelyet hidridátadás követ. Vélhetően az első hidrogénfelvétel kulcsszerepet játszik az egész katalitikus ciklusban, így e lépés megértése különösen fontos.

Először DFT számítások segítségével felderítettük a $[\mathbf{106aH}]^+[\mathbf{112H}]^-$ ionpár konformereit. A számítások alapján a $[\mathbf{112H}]^-$ borohidridnek két lehetséges konformere van, melyek analógok az **112-106a** datív komplexek esetén azonosítottakkal. A két $[\mathbf{112H}]^-$ izomer között kevesebb, mint 1 kcal/mol az energiakülönbség, így valószínűsíthető, hogy mindkét izomer keletkezik a dihidrogén-hasításakor. Figyelembe véve ezeket az eredményeket a $[\mathbf{106aH}]^+[\mathbf{112H}]^-$ ionpár számos, egymáshoz közel eső energiaminimumához tartozó konformációja képezte az alapját az átmeneti állapotot kereső számításoknak. Az azonosított átmeneti állapotok relatív energiái 0,5 kcal/mol energián belül voltak, vagyis számos H_2 hasítási reakcióútra van lehetőség, amelyek a frusztrált komplexben lévő LA és LB komponensek egymáshoz viszonyított helyzetében tértek el. A különbséget a reakció utak között a $[\mathbf{106aH}]^+[\mathbf{112H}]^-$ ionpárról történő hidrid transzfer megvalósíthatósága jelentette. Egy lehetséges reakció utat a 33. ábrán tüntettük fel.



33. ábra. A **106a/112** FLP heterolitikus H_2 hasításához kapcsolódó optimalizált szerkezetek. A **106a** + **112** + H_2 rendszerhez viszonyított elektronos energiák (kcal/mol) találhatóak zárójelben, és megadtunk néhány kiválasztott kötéstávolságot (Å). A $[\mathbf{106aH}]^+[\mathbf{112H}]^-$ ionpárban végbemenő lehetséges hidrid transzfer utakat nyilakkal jelöltük.

A hidrid transzfernek kedvező reakcióúton azonosítottunk egy gyengén kötött előkomplexet (**112**—**106a**), amelynek a meglehetősen nagy kötési energiája ($\Delta E = -9,2$ kcal/mol) a „ π - π stacking” kölcsönhatásból ered. A megfelelő átmeneti állapot energiája a számítások alapján $-0,1$ kcal/mol-lal tér el a kiindulási reaktánsok energiájától. A számított aktiválási szabadenergia (TS_1) $25,9$ kcal/mol (34. ábra), amely összhangban van a reakció gyakorlatban tapasztalt magas hőmérsékletigényével. A számolások alapján a $[\mathbf{106aH}]^+[\mathbf{112H}]^-$ ionpár kialakulása endergonikus, vagyis termodinamikailag kedvezőtlen, annak ellenére, hogy az intermediert $\text{N-H}\cdots\text{H-B}$ dihidrogén, illetve $\text{N-H}\cdots\text{F}$ hidrogénkötés stabilizálja (33. ábra). A következő lépés (hidrid átadás) viszont növeli a rendszer termodinamikai stabilitását, és a teljes redukciós folyamatra nézve közel semleges energiamérleget kapunk.

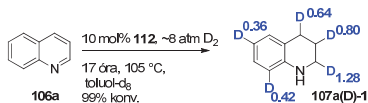


34. ábra. A kinolin (**106a**) részleges redukciójára számított folyadékfázisú szabadentalpia. A diagram teli és szaggatott vonalai megfelelnek az 1,2- és 1,4-dihidrokinolin képződésének. Alul az azonosított átmeneti állapotok és a hidrogénhasításakor keletkezett termékek láthatóak, zárójelben a relatív elektronos energiákat tüntettük fel (kcal/mol).

A $[106aH]^+[112H]^-$ ionpáron belüli hidrid transzfer mehet a protonált kinolin 2-es és 4-es pozíciójába is az 1,2-, illetve az 1,4-dihidro-kinolint szolgáltatva (**106aH₂-1,2** és **106aH₂-1,4**, lásd 34. ábra). A hidrid transzfer átmeneti állapotainak (**TS₁'**) egymáshoz viszonyított energiáiból következik, hogy a **106aH₂-1,2** képződése kinetikusan kedvezményezett, amely könnyen magyarázható, figyelembe véve, hogy a töltésszeparáció a $[106aH]^+[112H]^-$ ionpárban a **106aH₂-1,4** specieszhez vezető reakcióúton nagyobb, mint az 1,2-höz vezetőn. Ezen elméleti kémiai eredmények alapján tehát feltételezhető, hogy a kinolin (**106a**) és a **112** borán képes a hidrogén heterolitikus hasítására, amely után a következő kinetikusan kontrollált lépésben a **106aH₂-1,2** intermedier keletkezik.

4.2.6 Kinolinok fémmentes katalitikus redukciójának vizsgálata izotópjelzés segítségével

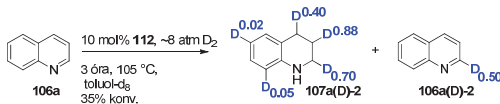
Az elméleti kémiai eredmények kísérleti megerősítésére izotópjelöléses vizsgálatsorozatot végeztünk deutériumgáz felhasználásával. Először a kinolint (**106a**) redukáltuk katalitikusan deutérium gázzal. 17 óra után közel kvantitatív konverzióval kaptuk a várt deuterált tetrahidro-kinolin (**107a(D)-1**) származékot (35. ábra).



35. ábra. Kinolin deuterálása 99 % konverzióig.

A terméket ¹H, ²H NMR és ¹H-²H heteronukleáris COSY⁷⁹ mérésekkel vizsgáltuk és kiderült, hogy a deutérium beépülése regioszelektív volt. Átlagban egynél több deutérium épült be a 2-es pozícióba (1,28 db), míg a mérések alapján átlagban egynél kevesebb deutériumot találtunk a 4-es pozícióban (0,64 db). Továbbá regioszelektív és nagymértékű H-D csere történt az aromás gyűrűn (az amino csoporthoz képest) orto- és para-helyzetében.

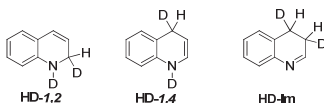
Amikor a kinolin (**106a**) deuterálása csak részlegesen, 3 órán át ment 35%-os konverzióig, akkor a deutérium beépülésének mintázata teljesen más képet mutatott, mint 99% konverzióig (36. ábra).



36. ábra. Kinolin deuterálása 35 % konverzióig.

A **107a(D)-2** termék 2-es helyzetében átlagban 0,7 db deutérium volt, a 4-es helyzetben pedig 0,4 db. Eszerint a D₂ atmoszféra ellenére jelentős hidrogéndúsulás történt a reakció elején. Ugyanakkor a rövidebb reakció idő miatt az aromás H-D csere kismértékű volt. A nem redukálódott kinolint (**106a(D)-2**) is izoláltuk, a vizsgálat során

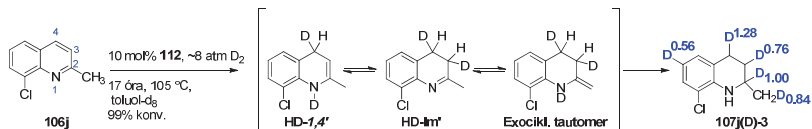
kiderült, hogy átlagosan 0,5 db deutérium beépülés történt a 2-es helyzetbe. A kísérleti eredmények a DFT számításokkal egyezésben úgy értelmezhetőek, hogy a **HD-1,2** speciesz (37. ábra), mint egyedüli intermedier, keletkezik az FLP hidrogénaktiválás során, és sem a **HD-1,4** sem a **HD-1m** nem jelenik meg a reakció során. Ráadásul az eredmények azt mutatják, hogy ez az intermedier aktívan részt vesz a további redukciós lépésekben.



37. ábra. Lehetséges dihidro-kinolin intermedierek

Az 1,2-dihidrokinolinok ismert vegyületei, mint például a **HD-1,2**, ellenállnak további hidrid támadásoknak, például nem reagálnak LiAlH_4 -del,⁸¹ viszont könnyen diszproporcionálódnak, amely folyamat során kinolin és tetrahidro-kinolin keletkezik.⁸² A **HD-1,2** speciesz működhet, mint organohidrid redukálószer, és a hidridjét vagy deuteridjét átadhatja a kinolinnak vagy a már részben redukált kinolinnak. A csupán átmeneti létezése lehet felelős a kezdeti hidrogén feldúsulásért a **107a(D)-2** redukciós termékben és a deutérium dúsulásért a **106a(D)-2** 2-es és 4-es helyzetében, amely szintén szerepet játszik a 99%-os konverzióánál kapott **107a(D)-1** 2-es és 4-es helyzetének eltérő deuteráltsági fokában. A 4-es helyzetben kialakuló deuteráltsági fok, ugyanakkor azt sugallja, hogy a reakció az 1,2 dihidrotermékből ezután egy 1,4-dihidrokinolin köztiterméken keresztül zajlik.

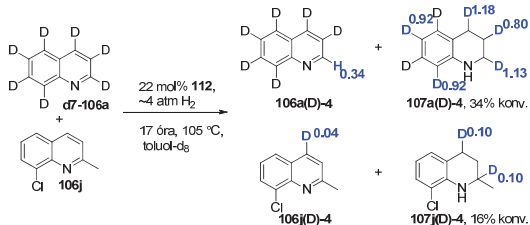
Szerettünk volna a **HD-1,4** intermedier katalitikus ciklusban betöltött szerepéről többet megtudni, és úgy gondoltuk, hogy a deutérium kicserélődés énamin-imin tautomerizáció (**HD-1,4** \rightleftharpoons **HD-1m**) esetén bizonyítéku szolgálhat jelenlétére. Ezért a 2-metil-8-klórkinolint (**106j**) választottuk modell vegyületnek, amelynél a **HD-1,4'** intermedierből kialakulhat egy exociklusos tautomer (38. ábra).



38. ábra. HD-1,4 intermediér részvételének közvetett bizonyítása 106j deutálásával.

A 106j deutálásakor keletkezett 107j(D)-3 tetrahidrotermék tartalmaz deutériumot a 2-metil csoportban (átlagban 0,84 db), mely bizonyítéknak tekinthető a HD-1,4 intermedierként való részvételére a reakcióban. Továbbá a 107j(D)-3 molekula kettes pozíciójának 100%-os deuteralsága kizárja annak a lehetőségét, hogy a HD-1,4 közti termék redukálószerként venne részt ebben a reakcióban. Ellenkező esetben tapasztalnánk hidrogénbeépülést, és az a hidrogénatom csak a kiindulási 106j vegyület négyes pozíciójából származhatna, miután a kettes helyzetben hidrogént nem tartalmaz.

Annak további alátámasztására, hogy a HD-1,2 speciesz, mint redukáló organohidrid vesz részt a katalitikus ciklusban, kevert izotópjelzéses kísérletet is végeztünk. Perdeuterált kinolin (d₇-106a) és 2-metil-8-klórkinolin (106j) keverékét fémmentes katalitikus hidrogénezésnek vetettük alá (39. ábra).

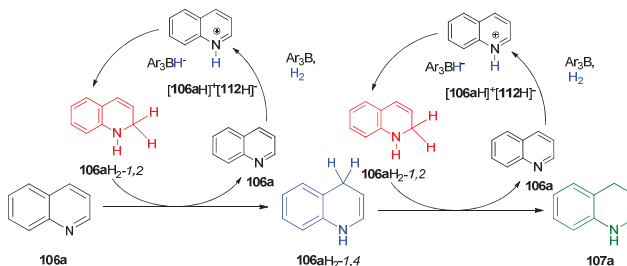


39. ábra. A kevertizotópjelzéses kísérlet.

A deutérium 107a(D)-4 tetrahidrokinolinba történt beépülésének mintázatát tanulmányozva valószínűsíthető, hogy a 2-es és 4-es pozíciókba történt megnövekedett deutériumbepülés a perdeuterált kinolin (106a(D)-4) kiindulási vegyület 2-es pozíciójában történt deutériumszegényedés árán történt. Továbbá a deutérium beépülése a metil-tetrahidrokinolin 107j(D)-4 2-es és 4-es pozíciójába azt bizonyítja, hogy a képződő

HD-1,2 intermedier nem csak a d-**106a** számára szolgál redukálószerként, hanem a **106j** metil-kinolinnak is. Mindamellet a kismértékű deutérium beépülés a **106j(D)-4** 4-es pozíciójába azt jelenti, hogy a **HD-1,4** speciesz a katalitikus cikluson kívüli reakcióban visszaalakulhat kinolinná, amely szintén magyarázza a deutériumdúsulást a **107j(D)-3** vegyület 4-es helyzetében.

A DFT számítások és a deuterálási kísérletek során gyűjtött adatok alapján javasoltunk egy mechanizmust a kinolinok FLP hidrogénezésére (40. ábra), amely a következő lépésekből épül fel: 1) a kinolin (**106a**) és a **112** borán heterolitikusan hasítják a hidrogénmolekula σ -kötését, és így kinolinium borohidrid $[\mathbf{106aH}]^+[\mathbf{112H}]^-$ intermediterré alakulnak; 2) ez az intermedier belső hidrid transzferrel átalakul **106aH₂-1,2** organohidriddé, amely kinetikus kedvezményezett a **106aH₂-1,4** izomer rovására; 3) a kinolin a **106aH₂-1,2** intermedierrel a **106aH₂-1,4** speciesszé redukálható, valószínűleg H^+ vagy Lewis sav katalízissel; 4) az utolsó lépésben a **106aH₂-1,4** vegyület és a **106aH₂-1,2** erős redukálószer reakciójában képződik a tetrahydro-kinolin végtermék.



40. ábra. A kinolinok katalitikus fémmentes redukációjának javasolt mechanizmusa.

5. Összefoglalás

A doktori munka célkitűzése frusztrált Lewis párok előállítás, reaktivitásuk vizsgálata és alkalmazása. Az irodalmi előzmények alapján ismeretes volt az, hogy a sztérikusan zsúfolt Lewis sav-bázis párok kooperatív módon képesek a hidrogén heterolitikus hasítására, illetve leadva azt, telítetlen vegyületek redukciójára. A kezdeti rendszerek Lewis sav-bázis komponensei azonban túl reaktívak voltak, ez jelentősen korlátozta a katalitikus alkalmazhatóságuk körét.

Ezen problémák kiküszöbölésére speciális, ún. mérekizárásos Lewis savak alkalmazását vezettük be a frusztrált Lewis sav-bázis párok területén. A molekulák bóratomja sztérikusan még árnyékoltabb, másrészt viszont kevésbé savas, mint az ezidáig gyakran alkalmazott trisz(pentafluorfenil)-boráné. Így már nagymértékben megakadályozható a datív kötés kialakulása átlagos térigényű oxigén vagy nitrogén tartalmú vegyületekkel, valamint az FLP-okra jellemző addíciós reakciók is elkerülhetők (pl. telítetlen C-C kötésre). Széleskörűen vizsgáltuk, milyen bázisokkal alkot katalitikusan aktív frusztrált párt a sztérikusan finomhangolt **94** borán. Megfigyeltük, hogy a DABCO-val (**109**), illetve a kinuklidinnel (**108**) képzett pár hasította leghatékonyabban a hidrogént és bizonyult aktív katalizátornak. Ezekkel az FLP katalizátorokkal több, gyakorlati szempontból is fontos szubsztrátot tudtunk redukálni, például a karvont, amelynél szelektíven lehetett telíteni az oxocsoporthoz képest α , β -helyzetben lévő kettős kötést.

A Lewis savas katalizátor további finomhangolásának eredményeként a $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_4\text{H})_2$ (**112**) boránnal számos, gyógyszerkémiail szempontból is jelentős kinolin származékok redukcióját oldottuk meg. A redukcióra jellemző, hogy szelektíven, lehetett redukálni akár a halogéntartalmú kinolinszármazékokat is, dehalogéneződési mellékreakció nélkül. Az előállított $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_4\text{H})_2$ (**112**) boránról kiderült, hogy inert technika használata nélkül sem veszít jelentős mértékben aktivitásából. DFT számításokkal és NMR spektroszkópiail módszerekkel vizsgáltuk a különböző frusztrált párokat, illetve értelmeztük a megfigyelt reaktivitást, katalitikus aktivitást. A kinolink redukcióját izotópjelzéssel is tanulmányoztuk, és javaslatot tettünk a lejátszódó folyamat mechanizmusára is.

6. Abstract

Catalytic hydrogenation is one of the most important topics in chemistry and its significance in the chemical industry is doubtless. A number of transition metal containing catalysts have been developed for this purpose over the last century. So it was a remarkable paradigm shift when Stephan and his colleagues recognized that main group elements alone, without the use of any transition metal, can also be used to activate the hydrogen molecule at room temperature.

Characteristically, careful substrate design was needed because the Lewis acid components of the initial systems could form stable adduct with average-size oxygen and nitrogen bases, and their frustrated pairs reacted also with olefin or acetylene bonds.

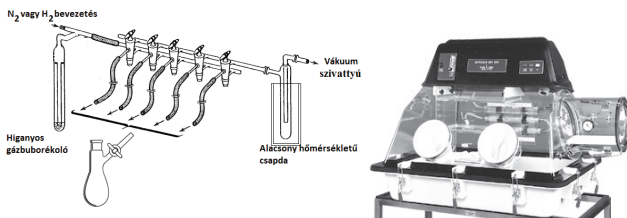
Our aim was to use the concept of size exclusion to develop a boron containing FLP system for hydrogenation reactions that have higher functional group tolerance. The increased shielding of the boron center lowered its Lewis acidity, therefore enhanced the reduction power of the resulting borohydride. We selected the $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_3)_2$ (**94**) as a possible bulky Lewis acid and combined it with sterically and electronically different amines and probed the resulting pairs in metal-free hydrogenation. With DABCO (**109**) and quinuclidine (**108**) bases we could reduce a series of different unsaturated substrates, for example the activated olefinic bond of carvone was selectively reduced.

After further fine-tuning our Lewis acid catalyst, we used $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_4\text{H})_2$ (**112**) borane to investigate the partial reduction of quinolines into 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. Application of the FLP hydrogenation protocol to halogenated quinolines furnished the halogenated tetrahydroquinolines with high isolated yields and without any detectable dehalogenation. Following the demonstration that Lewis acid $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_4\text{H})_2$ (**112**) can catalyze the hydrogenation of a broad range of functionalized quinolines, the synthetic streamlining ability of this metal-free reduction was probed in the three-step synthesis of racemic cuspareine. According to DFT calculations and isotopic labelling studies, we suggested an organohydride intermediate based mechanism for the catalytic hydrogenation of quinoline. Particularly noteworthy is the fortuitous moisture tolerance of the borane $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_4\text{H})_2$ (**112**) which enabled us to further advance the glovebox chemistry to benchtop FLP chemistry.

7. Kísérleti rész

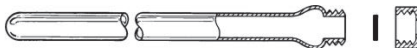
7.1 A kísérletek során alkalmazott eszközök, műszerek és anyagok

Az oxigén és víz kizárását igénylő reakciókat Schlenk technika és glovebox segítségével hajtottuk végre (41. ábra). A Schlenk-line rendszer a reakciók N_2 atmoszférában történő feldolgozásához: szűréséhez, bepárlásához, mozgatásához és szublimálásához, míg a glovebox a szilárd anyagok kiméréséhez és az NMR minták elkészítéséhez, valamint a preparátumok tárolásához volt elengedhetetlen fontosságú. Az üvegeszközöket 130°C -os kemencében szárítottuk ki használat előtt, és Schlenk-rendszerre kötve vagy gloveboxban hagytuk kihűlni.



41. ábra. Víz és oxigén érzékeny anyagok kezeléséhez szükséges Schlenk-line rendszer és glovebox.

Az NMR spektrumokat 300 MHz Varian Unity Inova készüléken (^1H , ^{13}C , ^{19}F), 400 MHz és 600 MHz Varian NMR System készülékeken vettük fel (dr. Tárkányi Gábor, dr. Király Péter, ^1H , ^2H , ^{19}F , ^{10}B). ^1H , ^2H NMR spektrumoknál belső standardként a maradék (nem deuterált) oldószerjelek szolgáltak. ^{13}C NMR spektrumoknál a deuterált oldószer saját jele szolgált referenciaként. ^{10}B , ^{19}F NMR spektrumok $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ (0 ppm), illetve CFCl_3 (0 ppm) külső standardhoz voltak normálva. Csavaros tetejű, teflon-szilikon tömítésű NMR csöveket használtunk, melyek kifejezetten levegőre érzékeny anyagok mérésére készültek: hosszú mérések alatt, illetve lehűtve sem nedvesedik a minta (42. ábra).



42. ábra. Levegőre érzékeny anyagok mérésére szolgáló NMR cső

A pontos tömegeket (HR-MS) VG ZAB2-SEQ tandem tömegspektrométerrel, illetve Waters Q-TOF Premier tömegspektrométerrel határoztuk meg (a méréseket Gömör Ágnes és Dr. Drahos László végezte). Az IR spektrumokat Varian FTS 2000 (Scimitar Széria) Fourier-transzformációs infra spektrométerrel és Nicolet Avatar 320 FT-IR készülékkel vettük fel.

A THF-et és dietil-étert nátrium/benzofenonról desztillálva vízmentesítettük. A hidrogéngázt (99,96 %) a Linde Gáz Magyarország Zrt.-től vásároltuk, a D₂ gázt (99,8%) pedig a Ubichem Kutató Kft.-től kaptuk ajándékba. Benzol-d₆, toluol-d₈ és brómbenzol-d₅ ampullás kiszerezését az Aldrich-től vásároltuk és tisztítás nélkül használtuk.

A kísérletek során felhasznált kiindulási anyagokat a Fluka-tól, Apollo Scientific-től, Acros Organics-től és az Aldrich-től rendeltük, és további tisztítás nélkül használtuk fel. A kereskedelembe nem kapható alpanyagokat a szakirodalom alapján állítottuk elő. A DABCO-t (**109**) közvetlen felhasználás előtt minden esetben szublimációval tisztítottuk.

7.2 A leírt vegyületek előállítás, jellemzése, illetve az elvégzett kísérletek részletes leírása

7.2.1 A MesB(C₆F₅)₂ (**94**) módosított szintézise

A **94** boránt az irodalmi eljárás⁶⁸ kis módosításával állítottuk elő:

Brómpentafluorobenzolból (10,0 g, 5,05 mL, 40,5 mmol) és magnéziumból (1,18 g, 48,6 mmol) készült C₆F₅MgBr (**96**) éteres (40 ml) oldatát csepegtettük BF₃•OEt₂ (**95**, 2,0 ml, 2,30 g, 16,7 mmol) éteres oldatához (40 ml) 0°C-on. Ezután 3 órán át kevertettük 0°C-on, majd 2-brómmezitilénből (4,00 g, 3,1 ml, 20,3 mmol) és magnéziumból (0,69 g, 28,3 mmol) 6 óra forralással készített MesMgBr (**97**) éteres oldatát (10 ml) csepegtettük hozzá

sztintén 0°C-on. A reakcióelegyet további 1 órán át 0°C-on tartottuk, majd 12 óra kevertetés alatt hagytuk lassan felmelegedni. Vákuumban eltávolítottuk az oldószert, és a maradék szilárd anyagot szeptumon átszűrt spatulával alaposan elporítottuk. A barna port 100 ml forró hexánnal kevertettük, inerten szűrtük, majd ezt kétszer ismételtük, végül az összeöntött hexános szűrleteket bepároltuk. Az így kapott sárgásfehér szilárd anyagot 10 ml hexánból átkristályosítottuk, és -40°C-on inerten szűrtük. A szűrőn szárítottuk a fakófehér kristályokat. Szublimáció után (120°C, 0,5 torr) 2,0 g (26%) **94** boránt kaptunk fehér kristályos formában.

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ = 6,68 (s, 1H); 2,11 (s, 3H); 1,99 (s, 6H) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, C_6D_6) δ = -129,6; -145,3; -161,2 ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ =149,8; 146,5; 142,7; 140,4; 139,3; 137,8; 135,9; 128,5; 22,3; 21,2 ppm; ^{10}B NMR (43,0 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{Br}$) δ =71,4 ppm.

7.2.2 Lewis bázisok (**73**, **102-109**) és a **94** Lewis sav kölcsönhatásának vizsgálata

^1H , ^{19}F , ^{10}B NMR spektroszkópia segítségével

Gloveboxban bemértük a $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ -t (**94**, 50 mg, 0,10 mmol) és a megfelelő Lewis bázist (**73**, **102-109**, 0,10 mmol), feloldottuk deuterált toluolban (0,75 ml), és szobahőmérsékleten (^1H , ^{19}F), illetve -25 °C-on (^{10}B) vettünk fel NMR spektrumokat a mintákról (5. táblázat).

7.2.3 Lewis párok katalitikus aktivitásának vizsgálata

Gloveboxban bemértük a **100a** szubsztrátot (1 mmol), a $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ -t (**94**, 50 mg, 0,10 mmol, 10 mol%), a megfelelő Lewis bázist (**73**, **102-109**, 0,10 mmol, 10 mol%) és a deuterált benzolt (0,75 ml). 55 ml-es, keverővel ellátott Schlenk bombába töltöttük a reakcióelegyet. A Schlenk-bombát (43. ábra) ezután a H_2/N_2 -vákuum Schlenk rendszerre kötve gázmentesítettük: lehűtöttük cseppfolyós nitrogénnel, motorvákuum alá helyeztük, majd engedték, hogy felmelegedjen. Miután ezt kétszer ismételtük, a következő lehűtésekor nem vákuumba kötöttük, hanem H_2 gázzal töltöttük fel a bombát, és a bevezetett gáz lehűlése után (kb. 2 perc) lezártuk azt, és hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Ekkor körülbelül 4 atm kezdeti H_2 nyomás alakult ki a reakciótérben. Ezután

a reakciót 20°C-on, 500 rpm fordulatszámon kevertettük. A konverziókat 24 óra múlva GC segítségével állapítottuk meg (5. táblázat).



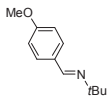
43. ábra. A redukciók kivitelezésére használt Schlenk-bomba.

7.2.4 A hidrogénhasítás *in situ* vizsgálata

Gloveboxban bemértük $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ -t (**94**, 50 mg, 0,10 mmol) és kinuklidint (**108**, 12 mg, 0,10 mmol) vagy HTMP-t (**73**, 16 mg, 0,10 mmol), oldottuk őket deuterált brómbenzolban (0,75 ml), majd 55 ml-es, keverővel ellátott Schlenk-bombába töltöttük a reakcióelegyet. A Schlenk-bombát ezután a H_2/N_2 -vákuum Schlenk-rendszerre kötve gázmentesítettük: lehűtöttük cseppfolyós nitrogénnel, motorvákuum alá helyeztük, majd engedtük, hogy felmelegedjen. Miután ezt kétszer ismételtük, a következő lehűtésekor nem vákuumra kötöttük, hanem H_2 gázzal töltöttük fel a bombát, és a bevezetett gáz lehűlése után (kb. 2 perc) lezártuk azt, és hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Ekkor körülbelül 4 atm kezdeti H_2 nyomás alakult ki a reakcióterben. Ezután a reakciót 20°C-on, 500 rpm fordulatszámon kevertettük. 1, illetve 24 óra elteltével gloveboxban 1-1 mintát áttöltöttünk NMR csőbe, és felvettük a spektrumaikat.

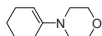
7.2.5 Szubsztrátok előállítása FLP hidrogénezéshez

A már ismert szubsztrátokat (**100b**, **100c**, **100e**, **100f**) a hivatkozott cikkekben található eljárásokkal állítottuk elő, és ^1H , illetve ^{13}C NMR méréssel jellemeztük őket. A mért adatok egyeztek a korábban leírtakkal.



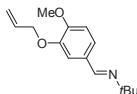
100b: N-(4-Metoxibenzilidén)-terc-butilamin⁸³

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=8,22 (s, 1H); 7,70 (d, 2H, *J*=8,8Hz); 6,92 (d, 2H, *J*=8,8Hz); 3,83 (s, 3H); 1,29 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=161,4; 154,6; 130,3; 129,5; 114,0; 57,0; 55,5; 30,0 ppm.



100c: 4-(1-Ciklohexen-1-il)-morfolin⁸⁴

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=4,61 (br, 1H); 3,73-3,63 (m, 4H); 2,77-2,68 (m, 4H); 2,07-1,94 (m, 4H); 1,68-1,56 (m, 2H); 1,55-1,44 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=145,4; 100,4; 67,0; 48,5; 26,9; 24,4; 23,3; 22,8 ppm.



100e: N-(3-[Alliloxi]-4-metoxibenzilidén)-terc-butilamin

Izovanillin (5,0 g, 33 mmol), allil bromid (5,0 g, 41 mmol) és vízmentes K₂CO₃ (5,0 g, 36 mmol) keverékét vízmentes acetonban (25 ml) forraltuk 4 órát. Bepárlás után telített NaCl-oldatot adtunk hozzá (20 ml), majd etil-acetáttal extraháltuk (3×40 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk telített NaCl-oldattal (20 ml), szárítottuk (Na₂SO₄), majd az oldószert vákuumban bepárolva olajként kaptuk meg a nyersteget. Ezt oszlopkromatográfiával tisztítottuk. A 3-alliloxi-4-metoxibenzaldehidhez 98%-os hozammal (6,2 g), olaj formájában jutottunk.⁸⁵

Terc-butilamint (0,57g, 7,8 mmol) és 3-alliloxi-4-metoxibenzaldehidet (1,0 g, 5,2 mmol) feloldottuk vízmentes éterben (25 ml), adtunk hozzá 5 g molekulaszitát (4 Å, 1,6 mm granulált, Tagushi féle módszer).⁸⁶ NMR spektroszkópiával követtük az imin keletkezését. A reakció lejátszódása után (24 óra) kiszűrtük a molekulaszitát, bepároltuk a reakcióelegyet, majd az így nyert **100e** imint rövidutas desztillációval tisztítottuk (fp. 140 °C, 1 mm Hg). Hozam 1,2 g; 93%; olaj.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=8,17 (s, 1H); 7,45-7,41 (m, 1H); 7,20 (dd, 1H, *J*=8,2,1,8Hz); 6,87 (d, 1H, *J*=8,2Hz); 6,20-6,04 (m, 1H); 5,50-5,25 (m, 2H); 4,67 (d, 2H, *J*=5,5Hz); 3,89 (s, 3H); 1,28 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=154,5; 151,4; 148,3; 133,2; 130,6; 122,6; 118,2; 111,1; 111,0; 69,9; 57,0; 56,0; 29,9 ppm, ATR-IR (neat) ν=2967, 1511, 1266, 1235, 1136, 1023 cm⁻¹,

HRMS (EI): a pontos tömeget a $C_{15}H_{21}NO_2$ képlet alapján számítva: $[M]^+$ 247,1572; Mért: 247,1589.



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ =7,71 (d, 1H, J =7,8Hz); 6,34-5,86 (m, 2H); 1,74 (d, 3H, J =5,6Hz); 1,07 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ =157,0; 139,3; 133,0; 56,4; 29,5; 18,2 ppm.

7.2.6 Általános leírát fémmentes redukciók FLP rendszerrel (94 és 108 vagy 109) történő katalizálására

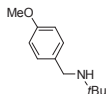
Gloveboxban kimértük a szubsztrátot (**100a-g**, 1 mmol), MesB(C_6F_5)₂-t (**94**, 50 mg, 0,10 mmol, 10 mol%), kinuklidint (**108**, 12 mg, 0,10 mmol, 10 mol%) vagy DABCO-t (**109**, 12 mg, 0,10 mmol, 10 mol%). Deuterált benzolban (0,75 ml) oldottuk őket, majd 55 ml-es, keverővel ellátott Schlenk-bombába töltöttük a reakcióelegyet. A Schlenk bombát ezután a H_2/N_2 -vákuum Schlenk-rendszerre kötve gázmentesítettük: lehűtöttük cseppfolyós nitrogénnel, motorvákuum alá helyeztük, majd engedték, hogy felmelegedjen. Miután ezt kétszer ismételtük, a következő lehűtésekor nem vákuumra kötöttük, hanem H_2 gázzal töltöttük fel a bombát, és a bevezetett gáz lehűlése után (kb. 2 perc) lezártuk azt, és hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Ekkor körülbelül 4 atm kezdeti H_2 nyomás alakult ki a reakciótérben. Ezután a reakciót 20°C-on, 500 rpm fordulatszámon kevertettük. A konverziót 42 óra múlva – 1H NMR segítségével – állapítottuk meg. Egy esetet kivéve (**100g**, **94/108**) sem polimerizációt, sem egyéb mellékreakciót nem tapasztaltunk.

A redukált termékek:



Hozam (**108** bázissal): 81%, hozam (**109** bázissal): >99%.

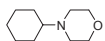
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ =7,38-7,16 (m, 5H); 3,71 (s, 2H); 1,17 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ =141,4; 128,3; 128,1; 126,6; 50,5; 47,2; 29,1 ppm.



101b: *N*-(*p*-Metoxibenzil)-terc-butylamin⁸⁹

Hozam (**108** bázissal): 75%, hozam (**109** bázissal): 98%.

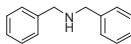
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=7,25 (d, 2H, *J*=8,6Hz); 6,86 (d, 2H, *J*=8,6Hz); 3,78 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); 1,18 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=158,5; 133,6; 129,4; 113,8; 55,3; 50,6; 46,7; 29,2 ppm.



101c: *N*-(Ciklohexil)morfolin⁹⁰

Hozam (**108** bázissal): 73%, hozam (**109** bázissal): 92%.

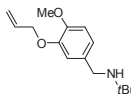
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=3,66-3,57 (m, 4H); 2,50-2,42 (m, 4H); 2,15-2,02 (m, 1H); 1,86-1,62 (m, 4H); 1,58-1,46 (m, 1H); 1,24-0,92 (m, 5H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=67,4; 63,7; 49,7; 28,8; 26,2; 25,7 ppm.



101d: Dibenzilamin⁹¹

Hozam (**108** bázissal): 49%, hozam (**109** bázissal): 16%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=7,51-7,32 (m, 10H); 3,91 (s, 4H); 1,71 (br, 1H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=140,3; 128,4; 128,1; 126,9; 53,1 ppm.



101e: *N*-(3-[Alliloxi]-4-metoxibenzil)-terc-butylamin

Hozam (**108** bázissal): 72%, hozam (**109** bázissal): 99%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=6,93-6,74 (m, 3H); 6,14-5,97 (m, 1H); 5,43-5,18 (m, 2H); 4,57 (d, 2H, *J*=5,5Hz); 3,80 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 1,14 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=148,2; 147,8; 133,8; 133,4; 120,5; 117,8; 113,7; 111,5; 69,7; 55,9; 50,7; 46,9; 29,0 ppm.

ATR-IR (neat) ν=2693, 1514, 1264, 1232, 1136, 1025 cm⁻¹.

HRMS (EI): a pontos tömeget a C₁₅H₂₃NO₂ képlet alapján számítva: [M]⁺ 249,1729;

Mért: 249,1744;



Hozam (**108** bázissal): 97%, hozam (**109** bázissal): 24%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ =2,49 (t, 2H, J =7,1Hz); 1,45-1,22 (m, 4H); 1,05 (s, 9H); 0,87 (t, 3H, J =7,1Hz) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ =50,2; 42,3; 33,3; 29,1; 20,8; 14,1 ppm.

A **94/109** pár esetén azonosítottuk a fellig redukált köztiterméket is.

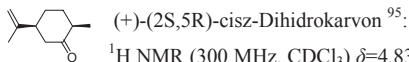


Hozam (**108** bázissal): <1 %, hozam (**109** bázissal): 33%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ =7,49 (t, 1H, J =5,2Hz); 2,18-2,04 (m, 2H); 1,50-1,35 (m, 2H); 1,06 (s, 9H); 0,83 (t, 3H, J =7,4Hz) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ =159,0; 56,4; 38,3; 29,6; 19,7; 13,6 ppm.

7.2.7 *L*-karvon redukciója FLP pár segítségével

Ez a redukció lassabban ment, mint amelyeket korábban vizsgáltunk, ezért nagyobb mennyiségű katalizátorral és hosszabb reakcióidővel hajtottuk végre. A **94/108** pár esetén fellépő polimerizáció miatt bizonytalan volt a redukció hozama, ezért ott értéket nem adtunk meg. A **94/109** pár esetén 87% lett a konverzió. (A diasztereomer arányt GC segítségével állapítottuk meg, transz:cisz arány 4,3: 1 volt). A diasztereomerek azonosítása céljából cink segítségével nagyobb méretben is redukáltuk⁹⁴ az *L*-karvont, majd oszlopkromatográfiával elválasztottuk az izomereket.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ =4,83 (s, 1H); 4,69 (s, 1H); 2,65-2,50 (m, 2H); 2,47-2,33(m, 2H); 1,90-1,80 (m, 2H); 1,73 (s, 3H); 1,68-1,50 (m, 2H); 1,09 (d, 3H, J =6,9Hz) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ =214,1; 147,0; 111,6; 44,7; 44,2; 44,1; 30,8; 26,5; 21,7; 15,8 ppm.



(+)-(2R,5R)-transz-Dihidrokarvon ⁹⁶:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=4,76-4,72 (m, 1H); 4,71 (s, 1H); 2,46-2,20 (m, 4H); 2,16-2,05 (m, 1H); 1,99-1,87 (m, 1H); 1,72 (s, 3H); 1,70-1,54 (m, 1H); 1,43-1,27 (m, 1H); 1,01 (d, 3H, *J*=6,5Hz) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=212,6; 147,7; 109,7; 47,1; 47,0; 44,8; 35,0; 30,9; 20,6; 14,4 ppm.

7.2.8 A MesB(C₆F₄H)₂ szintézise (112)

1-Bróm-2,3,5,6-tetrafluorobenzolból (10,0 g, 5,31 ml, 43,7 mmol) és magnéziumból (1,27 g, 52,4 mmol) készült C₆F₅MgBr (**96**) éteres (40 ml) oldatát csepegtettük BF₃×OEt₂ (**95**, 2,21 ml, 2,48 g, 17,5 mmol) éteres oldatához (40 ml) 0°C-on. Ezután 3 órán át kevertettük 0°C-on, majd 2-brómmezitilénből (4,35 g, 3,3 ml, 21,8 mmol) és magnéziumból (0,74 g, 30,6 mmol) 6 óra forralással készített MesMgBr (**97**) éteres oldatát (10 ml) csepegtettük hozzá 0°C-on. A reakcióelegyet további 1 órán át 0°C-on tartottuk, majd 12 óra kevertetés alatt hagytuk lassan felmelegedni. Vákuumban eltávolítottuk az oldószert, és a maradék szilárd anyagot szeptumon átszűr spatulával alaposan elporítottuk. A barna port 100 ml forró hexánnal kevertettük, inerten szűrtük, majd ezt kétszer ismételtük, végül az összeöntött hexános szűrleteket bepároltuk. A kivált fehér kristályokat szűrtük, mostuk hexánnal, és a szűrőn vákuumban szárítottuk. A **112** borán izolált kitermelése: 2,7 g (29%).

¹H NMR (300 MHz, toluol-d₈) δ= 6,61 (s, 2H); 6,33-6,20 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,05 (s, 6H) ppm; ¹⁹F NMR (564 MHz, toluol-d₈) δ= -130,5, -138,3 ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ= 147,4 (dm, *J*= 249 Hz); 146,3 (dm, *J*=250 Hz); 140,9; 139,8 (br m); 138,7; 128,3; 121,6 (br m); 110,7 (t, *J*=23 Hz); 22,4; 21,4 ppm; ¹⁰B NMR (64,4 MHz, toluol-d₈) δ= 70,4 ppm.

HRMS (EI): a pontos tömeget a C₂₂H₁₄¹⁰BO₂F₈ képlet alapján számítva: [M+HCOO]⁻ 472,0995; Mért: 472,0997.

7.2.9 Kinolin (106a), tetrahidrokinolin (107a) és az 5, 94 és 112 boránok között kialakuló kölcsönhatások vizsgálata ^1H , ^{19}F , ^{10}B NMR spektroszkópia segítségével

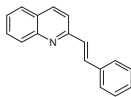
A megfelelő Lewis savat (**5**, **94** vagy **112**, 0,05 mmol) és a megfelelő Lewis bázist (**106a**, vagy **106b**, 0,10 mmol) gloveboxban mértük be, oldottuk deuterált toluolban (0,75 ml) és a mintákról szobahőmérsékleten vettünk fel ^{10}B NMR spektrumokat (29. ábra).

7.2.10 Hozzáadott LB-hatása a kinolin (106a) redukciónak

Gloveboxban bemértük a kinolint (**106a**, 1,2 mmol), a $\text{MesB}(\text{C}_6\text{F}_4\text{H})_2$ -t (**112**, 50 mg, 0,12 mmol, 10 mol%) és az egyik bázist a következők közül: kinuklidin (**108**, 1,2 mmol, 130 mg, 100 mol%), vagy DABCO (**109**, 1,1 mmol, 131 mg, 100 mol%), vagy urotropin (**113**, 164 mg, 1,2 mmol, 100 mol%, nem oldódott be az összes). Deuterált toluolban (0,75 ml) oldottuk őket, és 55 ml-es, keverővel ellátott Schlenk-bombába töltöttük a reakcióelegyet. A Schlenk bombát ezután a H_2/N_2 -vákuum Schlenk-rendszerre kötve gázmentesítettük: lehűtöttük cseppfolyós nitrogénnel, motorvákuum alá helyeztük, majd engedték, hogy felmelegedjen. Miután ezt kétszer ismételtük, a következő lehűtéskor nem vákuumra kötöttük, hanem H_2 gázzal töltöttük fel a bombát, és a bevezetett gáz lehűlése után (kb. 2 perc) lezártuk azt, és hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Ekkor körülbelül 4 atm kezdeti H_2 nyomás alakult ki a reakciótérben. Ezután a reakciót 105°C -on, 500 rpm fordulatszámon kevertettük. A konverziót 62 óra múlva – ^1H NMR segítségével – állapítottuk meg (8. táblázat).

7.2.11 Kinolin származékok előállítása FLP redukcióhoz

A **106k**, **116** és **114** vegyületeket az irodalomban található eljárások kis módosításával állítottuk elő, ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópiával jellemeztük őket. A mért adatok egyeztek a korábban leírtakkal. Az új anyagokat (**106l**, **o**, **m**) ^1H , ^{13}C NMR, IR és HRMS mérésekkel karakterizáltuk.



106k: 2-sztirilkolinol⁹⁷

Módosítás: a nyerterméket etanolból átkristályosítottuk, így a **106k** vegyületet 48%-os hozammal állítottuk elő.

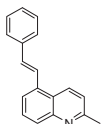
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=8,22-7,98 (m, 2H); 7,84-7,10 (m, 11H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=156,0; 148,3; 136,6; 136,3; 134,5; 129,8; 129,3; 129,1; 128,8; 128,7; 127,6; 127,4; 127,3; 126,2; 119,3 ppm.



5-bróm-2-metilkinolin (106o):

Kinaldin (**106b**, 2,19 g, 15,3 mmol) és tömény kénsav (15 ml) oldatához szobahőmérsékleten N-bróm-szukcinimidet (NBS) (15,3 mmol, 2,72 g) adtunk. A reakcióelegyet 8 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet kb. 60g tört jégre öntöttük, és a pH-t 9,0-re állítottuk be tömény NH₃-oldattal. A lúgos vizes fázist diklórmetánnal extraháltuk (3×30ml). Az egyesített szerves fázist 1,0 mol/dm³ koncentrációjú NaOH-oldattal (2× 30 ml), majd vízzel (1× 30 ml) mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, végül bepároltuk az oldószert. A nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán: etil-acetát 10:1). A **106o** vegyületet halvány barna olajként izoláltuk (0,420 g, 13%).

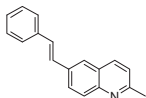
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=8,38 (d, 1H, *J*=8,7 Hz); 7,97 (d, 1H, *J*=8,5 Hz); 7,72 (d, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,50 (t, 1H, *J*=8,0 Hz); 7,34 (d, 1H, *J*=8,7 Hz); 2,75 (br s, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=160,0; 148,7; 135,6; 129,8; 129,6; 128,7; 126,1; 123,3; 121,9; 25,2 ppm; IR (KBr) ν=1607, 1595, 1556, 1493, 1393, 952, 898 cm⁻¹; HRMS (EI): a pontos tömeget a C₁₀H₉BrN képlet alapján számítva: [M+H]⁺ 221,9918; Mért: 221,9924.



2-metil-5-sztirilkolinol (106m):

5-bróm-2-metilkinolin (**106o**, 1,0 mmol; 0,210 g), sztírol (1,5 mmol, 0,148 g) és K₂CO₃ (2,0 mmol, 0,261 g) keverékének DMF-es oldatát 2,5mol% Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,018 g, 0,025 mmol) katalizátor jelenlétében bombacsőben reagáltattuk 110°C-on 6 órán át. A reakcióelegyet Celiten szűrtük, majd bepárlás után oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán: etil acetát 5:1) a nyerterméket. A **106m** vegyületet fákófehér szilárd formában izoláltuk (0,151 g, 65% hozam, o.p. = 88 °C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ =8,43 (d, 1H, J =8,7 Hz); 7,98 (d, 1H, J =7,9 Hz); 7,82-7,53 (m, 5H); 7,41 (t, 2H, J =7,3 Hz); 7,35-7,27 (m, 2H); 7,16 (d, 1H, J =16 Hz); 2,76 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ =159,0; 148,3; 137,4; 135,2; 132,7; 132,3; 129,3; 128,9; 128,6; 128,2; 126,9; 124,8; 124,6; 123,2; 122,0; 25,4 ppm; IR (KBr) ν =1604, 1265, 964, 805, 761, 743, 697 cm^{-1} ; HRMS (EI): a pontos tömeget a $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}$ képlet alapján számítva: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246,1283; Mért: 246,1286.



2-metil-6-sztirilkinolin (106i):

6-bróm-2-metilkinolin (**106i**, 1,0 mmol, 0,222 g), sztírol (1,5 mmol, 0,156 g), K_2CO_3 (2,0 mmol, 0,276 g) keverékének DMF-es oldatát 2,5 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,018 g, 0,025 mmol) katalizátor jelenlétében bombacsőben reagáltattuk 110°C-on 24 órán át. A reakcióelegyet Celiten szűrtük, majd bepárlás után oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán: etil acetát 5:1) a nyerterméket. A **106i** vegyületet fehér szilárd formában izoláltuk (1,90 g, 77% hozam, o.p. = 155 °C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ =8,04-7,86 (m, 3H); 7,71 (s, 1H); 7,54 (d, 2H, J =7,3 Hz); 7,37 (t, 2H, J =7,4 Hz); 7,32-7,17 (m, 4H); 2,72 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ =158,8; 147,8; 137,2; 136,1; 134,7; 129,7; 129,0; 128,8; 128,1; 127,9; 127,2; 126,8; 126,7; 125,8; 122,4; 25,4 ppm; IR (KBr) ν =3430, 3022, 2360, 1593, 1498, 1451, 1223, 962, 832, 755, 696 cm^{-1} ; HRMS (EI): a pontos tömeget a $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}$ képlet alapján számítva: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246,1283; Mért: 246,1284.

7.2.12 Általános leírat kinolin származékok katalitikus fémmentes redukciójára MesB(C₆F₄H)₂ (112) segítségével

Gloveboxban bemértük a szubsztrátot (**106a-m**, 1 mmol) és a MesB(C₆F₄H)₂-t (**112**, 45 mg, 0,11 mmol, 10 mol%), deuterált benzolban (0,75 ml) oldottuk őket, majd 55 ml-es, keverővel ellátott Schlenk-bombába töltöttük a reakcióelegyet. A Schlenk-bombát ezután a H₂/N₂-vákuum Schlenk-rendszerre kötve gázmentesítettük: lehűtöttük cseppfolyós nitrogénnel, motorvákuum alá helyeztük, majd engedték, hogy felmelegedjen. Miután ezt kétszer ismételtük, a következő lehűtésekor nem vákuumra kötöttük, hanem H₂ gázzal töltöttük fel a bombát, és a bevezetett gáz lehűlése után (kb. 2 perc) lezártuk azt, és

hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Ekkor körülbelül 4 atm kezdeti H₂ nyomás alakult ki a reakcióterben. Ezután a reakciót 105°C-on, 500 rpm fordulatszámon kevertettük. A konverziót 17 óra múlva ¹H NMR spektroszkópia segítségével állapítottuk meg. Az oldószer bepárlása után oszlopkromatográfiával (hexán, etil-acetát) tisztítottuk a nyerstermégeket. Az izolált hozamokat adtuk meg.



1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107a):⁹⁸

Izolált tömeg 0,123 g, 80% hozam.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7,12-7,02 (m, 2H); 6,72 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 6,56 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 3,84 (br s, 1H); 3,38 (t, 2H, *J*=5,6 Hz); 2,87 (t, 2H, *J*=6,4 Hz); 2,04 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=144,8; 129,5; 126,7; 121,4; 116,9; 114,2; 42,0; 27,0; 22,2 ppm.



2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107b):⁹⁸

Izolált tömeg 0,147 g, 86% hozam.

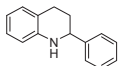
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=7,14-7,05 (m, 2H); 6,74 (dt, 1H, *J*₁=0,9 Hz, *J*₂=7,4 Hz); 6,58 (d, 1H, *J*=8,1 Hz); 3,74 (br s, 1H); 3,56-3,44 (m, 1H); 3,04-2,79 (m, 2H); 2,09-1,99 (m, 1H); 1,79-1,64 (m, 1H); 1,32 (d, 3H; *J*=6,3 Hz) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=144,8; 129,3; 126,7; 121,0; 117,0; 114,0; 47,1; 30,2; 26,6; 22,6 ppm.



8-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107c):⁹⁹

Izolált tömeg 0,144 g, 84% hozam.

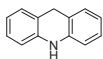
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7,04 (t, 2H, *J*=7,6 Hz); 6,74 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 3,75 (br s, 1H); 3,56-3,49 (m, 2H); 2,97 (t, 2H, *J*=6,4 Hz); 2,25 (s, 3H); 2,17-2,06 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=142,7; 127,8; 127,4; 121,1; 120,8; 116,3; 42,3; 27,3; 22,2; 17,1 ppm.



2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107d):⁹⁸

Izolált tömeg 0,226 g, 93% hozam.

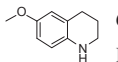
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ =7,64-7,46 (m, 5H); 7,29-7,17 (m, 2H); 6,89 (t, 1H, J =7,3 Hz); 6,71 (d, 1H, J =7,9 Hz); 4,61 (dd, 1H, J_1 =3,4 Hz, J_2 =9,1 Hz); 4,16 (br s, 1H); 3,20-3,05 (m, 1H); 2,93 (dt, 1H, J_1 =4,8 Hz, J_2 =16,3 Hz); 2,38-2,11 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ =144,9; 144,7; 129,3; 128,5; 127,4; 126,9; 126,5; 120,8; 117,1; 114,0; 56,2; 31,0; 26,3 ppm.



9,10-dihidroakridin (107e):⁷²

Konverzió: 99% (A termék a feldolgozás során oxidálódik, ezértadtuk meg csak a konverziót.)

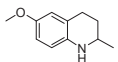
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ =7,17-7,07 (m, 4H); 6,89 (t, 2H, J =7,4 Hz); 6,68 (d, 2H, J =7,7 Hz); 5,95 (br s, 1H); 4,08 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ =140,2; 128,7; 127,1; 120,7; 120,1; 113,6; 31,5 ppm.



6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107f):⁹⁸

Izolált tömeg 0,120 g, 63% hozam.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ =6,68-6,59 (m, 2H); 6,47 (d, 1H, J =8,4 Hz); 3,77 (s, 3H); 3,62 (br s, 1H); 3,31-3,23 (m, 2H); 2,79 (t, 2H, J =6,5 Hz); 2,02-1,90 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ =151,7; 138,9; 122,7; 115,5; 114,8; 112,9; 55,7; 42,3; 27,2; 22,4 ppm.



6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107g):¹⁰⁰

Izolált tömeg 0,147 g, 80% hozam.

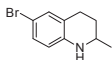
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ =6,67-6,61 (m, 2H); 6,48 (d, 1H, J =8,2 Hz); 3,77 (s, 3H); 3,50 (s, 1H); 3,42-3,30 (m, 1H); 2,96-2,82 (m, 1H); 2,80-2,69 (m, 1H); 2,00-1,90 (m, 1H); 1,70-1,54 (m, 1H); 1,24 (d, 3H, J =6,3 Hz) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ =151,8; 139,0; 122,4; 115,3; 114,6; 112,8; 55,7; 47,4; 30,3; 26,9; 22,5 ppm.



8-bróm-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107h):¹⁰¹

Izolált tömeg 0,182 g, 82% hozam.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ =7,30 (d, 1H, J =7,9 Hz); 6,95 (d, 1H, J =7,4 Hz); 6,52 (t, 1H, J =7,7 Hz); 4,49 (br s, 1H); 3,43 (t, 2H, J =5,3 Hz); 2,83 (t, 2H, J =6,4 Hz); 2,03-1,92 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ =141,7; 130,0; 128,4; 122,8; 116,9; 108,7; 42,1; 27,5; 21,8 ppm.



6-bróm-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107i):¹⁰⁰

Izolált tömeg 0,189 g, 80% hozam.

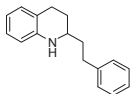
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ =7,11-7,03 (m, 2H); 6,35 (d, 1H, J =8,4 Hz); 3,72 (br s, 1H); 3,44-3,32 (m, 1H); 2,89-2,64 (m, 2H); 2,00-1,87 (m, 1H); 1,64-1,48 (m, 1H); 1,23 (d, 3H, J =6,3 Hz) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ =143,8; 131,6; 129,3; 123,1; 115,4; 108,2; 47,1; 29,6; 26,4; 22,5 ppm.



8-klór-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107j):

Izolált tömeg 0,188 g, 84% hozam, szintelen olaj.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ =7,15 (d, 1H, J =7,9 Hz); 6,94 (d, 1H, J =7,4 Hz); 6,59 (t, 1H, J =7,7 Hz); 4,35 (br s, 1H); 3,61-3,45 (m, 1H); 2,99-2,76 (m, 2H); 2,07-1,94 (m, 1H); 1,74-1,57 (m, 1H); 1,35 (d, 3H, J =6,3 Hz) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ =140,8; 127,5; 126,8; 122,4; 117,8; 116,4; 47,2; 29,7; 26,8; 22,5 ppm; IR (KBr) ν =1602, 1496, 1472, 1296, 1140, 756, 722 cm⁻¹; HRMS (EI) a pontos tömeget a C₁₀H₁₃NCl képlet alapján számítva: [M+H]⁺ 182,0737; Mért: 182,0734.

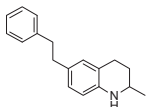


2-fenetil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107k):¹⁰²

Izolált tömeg 0,195 g, 82% hozam.

Az általános eljárás módosítása: a MesB(C₆F₄H)₂-t (**112**, 45 mg, 0,11 mmol) 20 mol%-ban használtuk.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ =7,46-7,38 (m, 2H); 7,36-7,29 (m, 3H); 7,13-7,05 (m, 2H); 6,74 (t, 1H, J =7,3 Hz); 6,56 (d, 1H, J =8,0 Hz); 3,83 (br s, 1H); 3,45-3,35 (m, 1H); 3,00-2,79 (m, 4H); 2,17-2,05 (m, 1H); 2,00-1,88 (m, 2H); 1,86-1,71 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ =144,6; 141,9; 129,3; 128,5; 128,4; 126,8; 126,0; 121,3; 117,1; 114,2; 51,2; 38,3; 32,2; 28,0; 26,3 ppm.

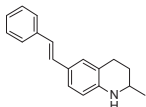


2-metil-6-fenetil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107I):

Izolált tömeg 0,207 g, 79% hozam. Világos sárga olaj.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ =7,51-7,43 (m, 2H); 7,45-7,33 (m, 3H); 7,04-6,96 (m, 2H); 6,59 (d, 1H, J =8,6 Hz); 3,68 (br s, 1H); 3,59-3,47 (m, 1H); 3,12-2,93 (m, 5H); 2,92-2,82 (m, 1H); 2,14-2,03 (m, 1H); 1,85-1,68 (m, 1H); 1,37 (d, 3H, J =6,3 Hz) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ =142,9; 142,3; 130,4; 129,2; 128,5; 128,3; 126,6; 125,7; 121,1; 114,2; 47,3; 38,5; 37,3; 30,3; 26,7; 22,6 ppm; IR (KBr) ν =1616, 1508, 1452, 1311, 809, 699 cm^{-1} ; HRMS (EI): a pontos tömeget a $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}$ képlet alapján számítva: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252,1752; Mért: 252,1752.

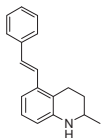
A 107I redukciójakor izolált 2-metil-6-sztiril-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107I') intermedier:



A fenti redukciót a teljes konverzió előtt leállítva izoláltuk a **107I'**-t 20%-os hozammal.

Fehér szilárd anyag, o.p. = 90 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ =7,58 (d, 2H, J =7,4 Hz); 7,44 (t, 2H, J =7,6 Hz); 7,35-7,25 (m, 3H); 7,13 (d, 1H, J =16,3 Hz); 7,00 (d, 1H, J =16,3 Hz); 6,54 (d, 1H, J =8,8 Hz); 3,83 (br s, 1H); 3,55-3,43 (m, 1H); 3,02-2,79 (m, 2H); 2,08-1,98 (m, 1H); 1,77-1,61 (m, 1H); 1,30 (d, 3H, J =6,3 Hz) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ =144,7; 138,3; 129,2; 128,6; 127,7; 126,6; 126,3; 126,0; 125,5; 124,0; 121,0; 114,1; 47,3; 30,1; 26,6; 22,6 ppm; IR (KBr) ν =1606, 1592, 1508, 1302, 1286, 962, 815, 693 cm^{-1} ; HRMS (EI): a pontos tömeget a $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}$ képlet alapján számítva: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250,1596; Mért: 250,1600.



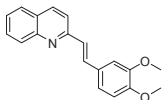
2-metil-5-sztiril-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (107m):

Izolált tömeg 0,80 g (80% hozam), lassan szilárduló olaj.

Az általános eljárás módosítása: a MesB(C₆F₄H)₂-t (**112**, 45 mg, 0,11 mmol) 20 mol%-ban használtuk.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=7,55-7,50 (m, 2H); 7,41-7,24 (m, 4H); 7,06-6,95 (m, 3H); 6,47 (dd, 1H, *J*₁=1,3 Hz, *J*₂=7,5 Hz); 3,89 (br s, 1H); 3,45-3,33 (m, 1H); 3,02-2,76 (m, 2H); 2,08-1,99 (m, 1H); 1,72-1,56 (m, 1H); 1,24 (d, 3H, *J*=6,2 Hz) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=145,2; 138,0; 137,1; 130,2; 128,8; 127,6; 126,9; 126,75; 126,67; 119,2; 115,1; 114,0; 46,7; 30,4; 24,1; 22,6 ppm; IR (KBr) ν=1580, 1467, 1307, 968, 778, 692 cm⁻¹; HRMS (EI) a pontos tömeget a C₁₈H₂₀N képlet alapján számítva: [M+H]⁺ 250,1596; Mért: 250,1597.

7.2.13 (rac)-Cuspareine (107) egyszerű szintézisének leírata

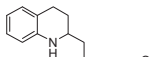


2-(3',4'-dimetoxisztiril)kinolin (116):⁹⁷

Izolált hozam: 66%

Módosítás: a kiindulási anyagokat 1:1 mólarányban reagáltattuk illetve a nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (gradiens elúció, hexán: etil-acetát 5:1-ről 1:1-re)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=8,02 (d, 1H, *J*=8,5 Hz); 7,97 (d, 1H, *J*=8,6 Hz); 7,71-7,58 (m, 2H); 7,6 (s, 1H); 7,52 (d, 1H, *J*=8,8 Hz); 7,43-7,36 (m, 1H); 7,27-7,12 (m, 2H); 7,07 (dd, 1H, *J*₁=1,7 Hz, *J*₂=8,3 Hz); 6,8 (d, 1H, *J*=8,3 Hz); 3,87 (s, 3H); 3,82 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=156,1; 149,7; 149,1; 148,2; 136,1; 134,2; 129,6; 129,5; 129,0; 127,4; 127,1; 127,0; 125,9; 121,2; 118,8; 111,1; 108,8; 55,81; 55,77 ppm.

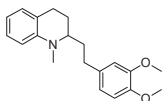


2-(3',4'-dimetoxifenetil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (117):¹⁰²

Gloveboxban bemértük a **116** szubsztrátot (0,153 g, 0,053 mmol) és a MesB(C₆F₄H)₂-t (**112**, 45 mg, 0,11 mmol, 20 mol%), deuterált toluolban (0,75 ml) oldottuk őket, majd 55 ml-es, keverővel ellátott Schlenk-bombába töltöttük a reakcióelegyet. A Schlenk-bombát ezután a H₂/N₂-vákuum Schlenk-rendszerre

kötvé gázmentesítettük: lehűtöttük cseppfolyós nitrogénnel, motorvákuum alá helyeztük, majd engedtük, hogy felmelegedjen. Miután ezt kétszer ismételtük, a következő lehűtésekor nem vákuumra kötöttük, hanem H₂ gázzal töltöttük fel a bombát, és a bevezetett gáz lehűlése után (kb. 2 perc) lezártuk azt, és hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Ekkor körülbelül 4 atm kezdeti H₂ nyomás alakult ki a reakciótérben. Ezután a reakciót 105°C-on, 500 rpm fordulatszámon kevertettük. A konverziót 17 óra múlva ¹H NMR spektroszkópia segítségével állapítottuk meg. Az oldószer bepárlása után oszlopkromatográfiával (hexán, etil-acetát) tisztítottuk a nyersteget. Az izolált hozam 0,139 g (91%) volt, lassan szilárduló olajként kaptuk a **117** vegyületet.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=7,00-6,93 (m, 2H); 6,84-6,71 (m, 3H); 6,62 (t, 1H, J=7,1 Hz); 6,48 (d, 1H, J=8,4 Hz); 3,88 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,37-3,27 (m, 1H); 2,90-2,64 (m, 4H); 2,06-1,95 (m, 1H); 1,89-1,78 (m, 2H); 1,77-1,62 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=149,1; 147,5; 144,3; 134,6; 129,4; 126,9; 121,7; 120,3; 117,5; 114,5; 111,8; 111,5; 56,1; 56,0; 51,5; 38,4; 32,0; 28,1; 26,3 ppm.



**2-(3',4'-dimetoxifenetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin
(114):¹⁰³**

Az izolált termék (0,215 g, 87% hozam) lassan szilárduló, halvány sárga oldat volt.

Módosítás: a nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán: etil-acetát 10:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ=7,17 (t, 1H, J=7,7 Hz); 7,07 (d, 1H, J=7,1 Hz); 6,90-6,78 (m, 3H); 6,69 (t, 1H, J=7,3 Hz); 6,63 (d, 1H, J=8,2 Hz); 3,94 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 3,42-3,31 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,97-2,69 (m, 3H); 2,68-2,55 (m, 1H); 2,12-1,93 (m, 3H); 1,92-1,74 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ=148,8; 147,1; 145,1; 134,5; 128,6; 127,0; 121,6; 120,0; 115,4; 111,5; 111,2; 110,6; 58,3; 55,8; 55,7; 38,0; 32,9; 31,8; 24,3; 23,5 ppm.

7.2.14 Kinolin (106a), illetve 8-klór-2-metil-kinolin (106j) deuterálása MesB(C₆F₄H)₂ (112) segítségével

Gloveboxban bemértük a szubsztrátot (**106a** vagy **106j**, 1 mmol) és a MesB(C₆F₄H)₂-t (**112**, 45 mg, 0,11 mmol, 10 mol%), deuterált toluolban (0,75 ml) oldottuk őket, majd 55 ml-es, keverővel ellátott Schlenk-bombába töltöttük a reakcióelegyet. A Schlenk-bombát ezután a D₂/N₂-vákuum Schlenk-rendszerre kötve gázmentesítettük: lehűtöttük cseppfolyós nitrogénnel, motorvákuum alá helyeztük, majd engedtük, hogy felmelegedjen. Miután ezt kétszer ismételtük, a következő lehűtésekor nem vákuumra kötöttük, hanem 2 atm D₂ gázzal töltöttük fel a reduktorra kötött bombát, és a bevezetett gáz lehűlése után (kb. 2 perc) lezártuk azt, és hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Ekkor körülbelül 8 atm kezdeti D₂ nyomás alakult ki a reakcióterben. Ezután a reakciót 105°C-on, 500 rpm fordulatszámon kevertettük, majd 3, illetve 17 óra eltelte után a konverziókat a reakcióelegyek NMR spektruma alapján állapítottuk meg. Ezután flashkromatográfiával izoláltuk a termékeket, ezért az izolált, majd ²H NMR-rel is vizsgált mintákban a tetrahidro-kinolin részlet nitrogénjéhez ¹H hidrogén kötődik, ugyanis ez lecserélődik a nem deuterált közegben. Az ¹H NMR méréseknél deuterált toluol volt az oldószer, míg ²H NMR méréseknél toluol. A spektrumokat lásd a kapcsolódó közlemény kísérleti részében.

7.2.15 Kinolin-d₇ (d₇-106a) és 8-klór-2-metil-kinolin (106j) hidrogénezése MesB(C₆F₄H)₂ (112) segítségével

Gloveboxban bemértük a szubsztrátokat (**d₇-106a** 50 mg és **106j** 65 mg, 0,35-0,35 mmol) és a MesB(C₆F₄H)₂-t (**112**, 45 mg, 0,11 mmol, 10 mol%), deuterált toluolban (0,75 ml) oldottuk őket, majd 55 ml-es, keverővel ellátott Schlenk-bombába töltöttük a reakcióelegyet. A Schlenk-bombát ezután a H₂/N₂-vákuum Schlenk-rendszerre kötve gázmentesítettük: lehűtöttük cseppfolyós nitrogénnel, motorvákuum alá helyeztük, majd engedtük, hogy felmelegedjen. Miután ezt kétszer ismételtük, a következő lehűtésekor nem vákuumra kötöttük, hanem H₂ gázzal töltöttük fel a bombát, és a bevezetett gáz

lehűlése után (kb. 2 perc) lezártuk azt, és hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Ekkor körülbelül 4 atm kezdeti H_2 nyomás alakult ki a reakciótérben. Ezután a reakciót $105^\circ C$ -on, 500 rpm fordulatszámon kevertettük, majd 17 óra elteltével bepároltuk a mintát, és oszlopkromatográfiával (hexán és etil-acetát) tisztítottuk a nyertermékeket. Az izolált olajokat 1H és 2H NMR spektroszkópiával vizsgáltuk (oldószer: toluol- d_8 és toluol- h_8). A spektrumokat lásd a kapcsolódó közlemény kísérleti részében.

8. Irodalomjegyzék

- ¹ G. N. Lewis, *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*, Chemical Catalogue Company, Inc., New York, **1923**.
- ² W. B. Jensen, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 1.
- ³ Az F-feszültséget (front strain) a nagy térkitöltésű csoportok okozzák: akadályozzák a reagensnek a reakciócentrumhoz való hozzájutását.
- ⁴ A B-feszültséget (black strain) a szubsztituensek zsúfolódása okozza.
- ⁵ H. C. Brown, H. I. Schlesinger, S. Z. Cardon, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 325.
- ⁶ G. Wittig, A. Rückert, *Liebigs Ann. Chem.* **1950**, *566*, 101.
- ⁷ H. Meerwein, V. Hederich, H. Morschel, K. Wunderlich, *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *635*, 1.
- ⁸ G. Wittig, E. Benz, *Chem. Ber.* **1959**, *92*,.
- ⁹ W. Tochtermann, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 355. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 351.
- ¹⁰ D. Chakraborty, E. Y.-X. Chen, *Macromolecules* **2002**, *35*, 13.
- ¹¹ G. C. Welch, J. D. Masuda, D. W. Stephan, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 478
- ¹² R. Roesler, W. E. Piers, M. Parvez, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 218.
- ¹³ a) H. Gilman, A. L. Jacoby, H. Ludeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2336. b) A. F. Bickel, C. J. Gaasbeel, H. Hogeveen, J. M. Oelderik, J. C. Platte, *Chem. Commun.* **1967**, 634. c) G. H. Spikes, J. C. Fettingner, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12232. d) G. D. Frey, V. Lavallo, B. Donnadieu, W. W. Schoeller, G. Bertrand, *Science* **2007**, *316*, 439. e) Y. Peng, B. D. Ellis, X. Wang, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12268.
- ¹⁴ W. Sandert, R. Hübert, E. Kraka, J. Gräfenstein, D. Cremer, *Chem.-Eur. J.* **2000**, *6*, 4567. W. Sander, C. Koetting, *Chem.-Eur. J.* **1999**, *5*, 24.
- ¹⁵ A. Berkessel, T. J. S. Schubert, T. N. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8693.
- ¹⁶ M. Yalpani, R. Köster, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 719. M. Yalpani, T. Lunow, R. Köster, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 687.
- ¹⁷ C. Fan, L. G. Mercier, W. E. Piers, H. M. Tuononen, M. Parvez, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9604.
- ¹⁸ G. C. Welch, R. R. San Juan, J. D. Masuda, D. W. Stephan, *Science* **2006**, *314*, 1124.
- ¹⁹ *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, issue 1 („2009 Renewable Energy issue”).
- ²⁰ U. Eberle, M. Felderhoff, F. Schüth, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6608.
- ²¹ G. C. Welch, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1880.
- ²² J. S. J. McCahill, G. C. Welch, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4968.
- ²³ A. Moroz, R. L. Sweany, S. L. Whittenburg, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 1352.
- ²⁴ T. A. Rokob, A. Hamza, A. Stirling, T. Soós, I. Pápai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 2435.
- ²⁵ R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 2nd ed., John Wiley & Sons: New York, 1994.
- ²⁶ a) K. Abdur-Rashid, A. J. Lough, R. H. Morris, *Organometallics* **2000**, *19*, 2655. b) M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466.
- ²⁷ T. A. Rokob, A. Hamza, A. Stirling, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2029.

- ²⁸ P. A. Chase, G. C. Welch, T. Jurca, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8050.
- ²⁹ a) S. J. Geier, P. A. Chase, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4884. b) D. J. Chen, J. Klankermayer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9475.
- ³⁰ P. A. Chase, T. Jurca, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2008**, 1701.
- ³¹ a) P. Spies, S. Schwendemann, S. Lange, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7543. b) S. Schwendemann, T. A. Tumay, K. V. Axenov, I. Peuser, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Organometallics* **2010**, *29*, 1067.
- ³² V. Sumerin, F. Schulz, M. Nieger, M. Leskela, T. Repo, B. Rieger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6001.
- ³³ H. D. Wang, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Commun.* **2008**, 5966.
- ³⁴ C. F. Jiang, O. Blacque, H. Berke, *Chem. Commun.* **2009**, 5518.
- ³⁵ K. V. Axenov, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3454.
- ³⁶ D. J. Chen, J. Klankermayer, *Chem. Commun.* **2008**, 2130.
- ³⁷ a) M. A. Dureen, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8396. b) C. Appelt, H. Westenberg, F. Bertini, A. W. Ehlers, J. C. Slootweg, K. Lammertsma, W. Uhl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3925.
- ³⁸ M. Ullrich, K. S.-H. Seto, A. J. Lough, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2009**, 2335.
- ³⁹ C. M. Mömming, S. Frömel, G. Kehr, R. Fröhlich, S. Grimme, G. Erker, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12280.
- ⁴⁰ E. Otten, R. C. Neu, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9918.
- ⁴¹ C. M. Mömming, E. Otten, G. Kehr, R. Fröhlich, S. Grimme, D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6643.
- ⁴² S. J. Geier, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3476.
- ⁴³ G. M. Morton, M. A. Dureen, D. W. Stephan, *Chem. Comm.* **2010**, 8947.
- ⁴⁴ S. Moëbs-Sanchez, G. Bouhadir, N. Saffon, L. Maron, D. Bourissou, *Chem. Commun.* **2008**, 3435.
- ⁴⁵ S. Porcel, G. Bouhadir, N. Saffon, L. Maron, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6186.
- ⁴⁶ A. G. Massey, A. J. Park, F. G. A. Stone, *Proc. Chem. Soc.* **1963**, 212
- ⁴⁷ A) S. Döring, G. Erker, R. Fröhlich, O. Meyer and K. Bergander, *Organometallics*, **1998**, *17*, 2183. b) R. F. Childs and D. L. Mulholland, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 801. c) R. F. Childs and D. L. Mulholland, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 809. d) P. Laszlo and M. Teston, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8750.
- ⁴⁸ A) C. Chen, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3580. b) B.-H. Xu, G. Kehr, R. Fröhlich, B. Wibbeling, B. Schirmer, S. Grimme, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7183. c) R. C. Neu, E. Otten, A. Lough, D. W. Stephan, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 170. d) I. Peuser, R. C. Neu, X. Zhao, M. Ulrich, B. Schirmer, J. A. Tannert, G. Kehr, R. Fröhlich, S. Grimme, G. Erker, D. W. Stephan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9640. e) M. A. Dureen, G. C. Welch, T. M. Gilbert, D. W. Stephan, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 9910. f) T. Voss, C. Chen, G. Kehr, E. Nauha, G. Erker, D. W. Stephan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3005. g) A. J. P. Cardenas, B. J. Culotta, T. H. Warren, S. Grimme, A. Stute, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7567.
- ⁴⁹ S. J. Geier, M. A. Dureen, E. Y. Ouyang, D. W. Stephan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 988.
- ⁵⁰ A. E. Ashley, A. L. Thompson, D. O'Hare, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9839.

- ⁵¹ S. D. Tran, T. A. Tronic, W. Kaminsky, D. M. Heinekey, J. M. Mayer, *Inorganica Chimica Acta* **2011**, 369, 126.
- ⁵² V. Sumerin, F. Schulz, M. Nieger, M. Atsumi, C. Wang, M. Leskelä, P. Pyykkö, T. Repo, B. Rieger, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 2654.
- ⁵³ J. D. Webb, V. S. Laberge, S. J. Geier, D. W. Stephan, C. M. Crudden, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4895.
- ⁵⁴ Enantio. szel.: Z. M. Heiden, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5729.
- ⁵⁵ A. Ramos, A. J. Lough, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2009**, 1118.
- ⁵⁶ H₂: D. P. Huber, G. Kehr, K. Bergander, R. Fröhlich, G. Erker, S. Tanino, Y. Ohki, K. Tatsumi, *Organometallics* **2008**, 27, 5279.
- ⁵⁷ A) D. Holschumacher, T. Bannenberg, C. G. Hrib, P. G. Jones, M. Tamm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7428. b) P. A. Chase, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7433. c) S. Kronig, E. Theuergarten, D. Holschumacher, T. Bannenberg, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 7344. d) D. Holschumacher, C. Taouss, T. Bannenberg, C. G. Hrib, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Dalton Trans.* **2009**, 6927. e) P. A. Chase, A. L. Gille, T. M. Gilbert, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2009**, 7179. f) D. Holschumacher, T. Bannenberg, K. Ibrom, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10590.
- ⁵⁸ M. Ullrich, A. J. Lough, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 52.
- ⁵⁹ C. Jiang, O. Blacque, H. Berke, *Chem. Commun.* **2009**, 5518.
- ⁶⁰ Y. Zhang, G. M. Miyake, E. Y.-X. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 10158.
- ⁶¹ E. Theuergarten, D. Schlüns, J. Grunenberg, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8561.
- ⁶² A. Stute, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4288.
- ⁶³ A) P. Spies, G. Erker, G. Kehr, K. Bergander, R. Fröhlich, S. Grimme, D. W. Stephan, *Chem. Commun.*, **2007**, 5072. b) C. M. Mömming, G. Kehr, B. Wibbeling, R. Fröhlich, B. Schirmer, S. Grimme, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2414. c) C. M. Mömming, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2006. d) C. M. Mömming, G. Kehr, B. Wibbeling, R. Fröhlich, G. Erker, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 7556.
- ⁶⁴ P. Spies, G. Kehr, K. Bergander, B. Wibbeling, R. Fröhlich, G. Erker, *Dalton Trans.* **2009**, 1534.
- ⁶⁵ K. V. Axenov, C. M. Mömming, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 14069.
- ⁶⁶ V. Sumerin, F. Schulz, M. Atsumi, C. Wang, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, P. Pyykkö, B. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14117.
- ⁶⁷ G. C. Welch, L. Cabrera, P. A. Chase, E. Hollink, J. D. Masuda, P. Wei, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2007**, 3407.
- ⁶⁸ S. A. Cummings, M. Imura, C. J. Harlan, R. J. Kwaan, I. V. Trieu, J. R. Norton, B. M. Bridgewater, F. Jäkle, A. Sundaraman, M. Tilset, *Organometallics* **2006**, 25, 1565.
- ⁶⁹ A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *Tetrahedron* **1996**, 52, 15031.
- ⁷⁰ a) R. H. Fish, J. L. Tan, A. D. Thormodsen, *Organometallics* **1985**, 4, 1743. b) R. T. Shuman, P. L. Omstein, J. W. Paschal, P. D. Gesellchen, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 738. c) E. Baralt, S. J. Smith, J. Hurwitz, I. T. Horváth, R. H. Fish, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5187. d) W.-B. Wang, S.-M. Lu, P.-Y. Yang, X.-W. Han, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10536. e) N. Mršić, L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. J. Minnaard, B. L. Feringa,

- J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1081. f) R. Yamaguchi, C. Ikeda, Y. Takahashi, K.-I. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8410.
- ⁷¹ (a) B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, S. O. Nortey, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 355. b) B. S. Rauckman, M. Y. Tidwell, J. V. Johnson, B. J. Roth, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1927. c) A. Srikrishna, T. J. Reddy, R. Viswanjanani, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1631.
- ⁷² P. Nandi, J. L. Dye, J. E. Jackson, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5790.
- ⁷³ a) M. Rueping, T. Theissmann, A. P. Antonchick, *Synlett* **2006**, 1071. b) M. Rueping, T. Theissmann, S. Raja, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1001. c) M. Rueping, T. Theissmann, *Chem. Sci.* **2010**, 1, 473.
- ⁷⁴ M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3683.
- ⁷⁵ D.-W. Wang, D.-S. Wang, Q.-A. Chen, Y.-G. Zhou, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1133.
- ⁷⁶ G. C. Welch, R. Prieto, M. A. Dureen, A. J. Lough, O. A. Labeodan, T. Höltrichter-Rössmann, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2009**, 1559.
- ⁷⁷ a) A. O'Byrne, P. Evans, *Tetrahedron* **2008**, 64, 8067. b) B. L. Chen, B. Wang, G. Q. Lin, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 941.
- ⁷⁸ H. Nöth, B. Wrackmeyer, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Boron Compounds*, ISBN 3-540-08456-8 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, **1978**.
- ⁷⁹ a) P. R. Rinaldi, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5167. b) J.-P. Macheteau, H. Oulyadi, B. van Hemelryck, M. Bourdonneau, D. Davoust, *J. Fluorine Chem.* **2000**, 104, 149. c) J. Battiste, R. A. Prog. Newmark, *Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2006**, 48, 1. d) T. Beringhelli, G. D'Alfonso, D. Donghi, D. Maggioni, P. Mercandelli, A. Sironi, *Organometallics* **2007**, 26, 2088.
- ⁸⁰ T. A. Rokob, A. Hamza, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10701.
- ⁸¹ R. C. Elderfield, B. H. Wark, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 543.
- ⁸² a) E. A. Braude, J. Hannah, R. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3249. b) D. E. Minter, P. L. Stotter, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3965. c) T. P. Forrest, G. A. Dauphinee, S. A. Deraniyagala, *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 412. d) N. S. Mani, P. Chen, T. K. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6911.
- ⁸³ M. Fabio, L. Ronzini, L. Troisi *Tetrahedron* **2008**, 64, 4979.
- ⁸⁴ I. S. Darwish, C. Patel, M.J. Miller *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6072.
- ⁸⁵ A.B.J. Bracca, T.S. Kaufman *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5284.
- ⁸⁶ K. Taguchi, F.H. Westheimer *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1570.
- ⁸⁷ M. Bellassoued, M. Salemkour *Tetrahedron* **1996**, 52, 4607.
- ⁸⁸ P. Frøyen, P. Juvvik *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 9555.
- ⁸⁹ W.-H. Cheung, S.-L. Zheng, W.-Y. Yu, G.-C. Zhou, C.-M. Che *Organic Letters* **2003**, 5, 2535.
- ⁹⁰ M.H.S.A. Hamid, C.L. Allen, G.W. Lamb, A.C. Maxwell, H.C. Maytum, A.J.A. Watson, J.M.J. Williams *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1766.
- ⁹¹ R.-Y. Lai, C. Lee, S.T. Liu *Tetrahedron* **2008**, 64, 1213.
- ⁹² G. Büttner, S. Hünig *Chemische Berichte* **1971**, 104, 1088.
- ⁹³ W.H.-L. Wai Tan, C. Bourdieu, A. Foucaud *Tetrahedron* **1990**, 46, 6715.
- ⁹⁴ X. Chen, S.C. Shao, T.S. Li, Y.L. Li *Synthesis* **1992**, 1061.
- ⁹⁵ J.S. Yadav, G.S.K.K. Reddy, G. Sabitha, A.D. Krishna, A.R. Prasad, Hafeez-U-R-Rahaman, K. Vishwaswar Rao, A. Bhaskar Rao *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 717.
- ⁹⁶ S. Gabriëls, D. Van Haver, M. Vandewalle, P. De Clercq, D. Viterbo *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1803.

-
- ⁹⁷ C. E. Kaslow, R. Dale Stayner, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1716.
- ⁹⁸ M. R. Pitts, J. R. Harrison, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 955.
- ⁹⁹ S. Murahashi, Y. Imada, Y. Hirai, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1989**, *62*, 2968.
- ¹⁰⁰ C. Wang, C. Li, X. Wu, A. Pettman, J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6524.
- ¹⁰¹ A. Sahin, O. Cakmak, I. Demirtas, S. Okten, A. Tutar, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10068.
- ¹⁰² S. Lu, X. Han, Y. Zhou, *J. Orgmet. Chem* **2007**, *692*, 3065.
- ¹⁰³ U. Asseline, M. Chassignol, Y. Aubert, V. Roig, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1949.

A disszertáció alapjául szolgáló cikkek

G. Erős, H. Mehdi, I. Pápai, T. A. Rokob, P. Király, G. Tárkányi, T. Soós,
„Expanding the Scope of Metal-Free Catalytic Hydrogenation through Frustrated Lewis Pair Design”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6559–6563.

G. Erős, K. Nagy, H. Mehdi, I. Pápai, P. Nagy, P. Király, G. Tárkányi, T. Soós,
„Catalytic Hydrogenation with Frustrated Lewis Pairs: Selectivity Achieved by Size-Exclusion Design of Lewis Acids”, *Chem. Eur. J.* **2011**, közlésre elfogadva